

LA FIBRINOLYSE PAR RETENTION DU FŒTUS MORT IN UTERO DANS L'ISO-IMMUNISATION ANTI-RHESUS

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
SECTION DE MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
DEVANT LA FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

LE MARDI 12 JANVIER 1965

par

KAFARSOUSSE Abdallah

Né le 18 Octobre 1928 à TRIPOLI (Liban)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
J. TIXIER & FILS, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1965

LA FIBRINOLYSE PAR RÉTENTION
DU FOETUS MORT IN UTERO
DANS L'ISO-IMMUNISATION ANTI-RHÉSUS

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires :

MM. J. LÉPINE
H. HERMANN

Membre de l'Institut.
Correspondant de l'Institut.

Doyen :

J.F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL,
GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et Toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et Action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVN	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie
CREYSEL J.	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD P.	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD M.	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique infantile et hygiène du premier âge
GONIN	Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de Chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique Stomatologique
MARION J.	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT L.	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD P.	Clinique de Chirurgie cardiaque
SARROUY C.	Clinique médicale infantile
X...	Clinique gynécologique
X...	Thérapeutique
X...	Clinique des maladies infectieuses
X...	Biologie médicale et pharmacodynamie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE A.	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER A.	Pharmacie chimique et Pharmacologie
PONT M.	Médecine générale

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie	MM. De SOLLIERS	Chimie analytique
FEROLDI	Anatomie pathologique	DESPIERRES	Médecine générale
MORET	Physique biologique	GARIN	Parasitologie
ODDOUX	Botanique et cryptogamie	TOLOT	Médecine du Travail

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

MM. CREYSEL R.	Chimie biologique	MM. MICHEL	Anesthésiologie
THIVOLET	Hygiène	GILLY	Pédiatrie
PINET	Electro-radiologie	BOUCHET	Anatomie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie	ROBERT	Médecine générale
DESCOTES	Chirurgie générale	R. FRANÇOIS	Pédiatrie et Puériculture
JOUVET	Pathologie expérimentale	COLOMB	Dermatologie
PEYRIN	Physique biologique	FRIES	Médecine générale
TOMMASI	Anatomie pathologique	LAMBERT	Médecine générale
BUFFARD	Electro-radiologie	MICHOULIER	Chirurgie générale
LEJEUNE	Méd. gén. et thérapeutique	BETHENOD	Pédiatrie
de MOURGUES F.	Stomatologie	GERMAN	Immunologie, sérologie, hématologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses	KALB	Pneumo-phthisiologie
REBOUILLAT	Chirurgie générale	LARBRE	Pédiatrie
ROMAGNY	Pédiatrie	SOUSTELLE	Chirurgie générale
DELAHAYE J.	Médecine générale	VIALA	Médecine générale
DELEUZE R.	Anesthésiologie	VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GIRAUD M.	Electro-radiologie diagnostique et thérapeutique.		

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie	MM. FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
GIROD	Histologie et embryologie	FLANDROIS	Physiologie
GRAS	Chimie biologique	VIALIER-RAYNARD	Bactériologie
MALLEIN	Chimie analytique	ROLLET	Pharmacie galénique
RIFFAT	Hygiène		

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophthalmologie	MM. GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
COLIN	Médecine légale	GARDE	Médecine générale
De MOURGUES G.	Chirurgie générale	HUGONNIER	Ophthalmologie
DEVIC	Médecine générale	MARET	Chirurgie générale
DUMONT M.	Obstétrique	MORNEX	Médecine générale
DURAND	Urologie	NORMAND	Médecine générale
FRANCILLON	Chirurgie générale	PERRIN A.	Médecine générale
SAUBIER	Chirurgie générale	DUMAS	Stomatologie
SCHOTT	Neuro-psychiatrie	GARMIER	Obstétrique
ALLEGRE	Neuro-chirurgie	NOEL	Médecine générale
CHASSARD	Electro-radiologie	SCHNEPP	Orthopédie
FAYSSÉ	Orthopédie		

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. H. PIGEAUD, Président; J. FAVRE-GILLY, M. DUMONT, R. BURTHIAULT, Assesseurs

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552610_0089

LA FIBRINOLYSE PAR RETENTION DU FŒTUS MORT IN UTERO DANS L'ISO-IMMUNISATION ANTI-RHESUS

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
DEVANT LA FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

LE MARDI 12 JANVIER 1965

par

KAFARSOUSSE Abdallah

Né le 18 Octobre 1928 à TRIPOLI (Liban)



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Elle est faite d'amour, de bonté et de dévouement.

Avec une volonté exemplaire et une patience sans égale, elle a affronté une vie pleine de sacrifices pour notre bonheur.

Je lui dédie ce travail, modeste témoignage de mon éternelle reconnaissance.

A MON COUSIN ET BEAU-FRÈRE

Salim ZAHRI

Les mots sont incapables de lui exprimer une reconnaissance à la mesure de ce qu'il a fait pour moi.

Sa vie laborieuse, ses hautes qualités morales sont pour moi un exemple à suivre.

Je ne pourrai jamais oublier son dévouement qui doit être qualifié de paternel. Je le remercie pour tout.

A MES FRÈRES

Mohamed et Ahmed

Ils ont poussé le sentiment fraternel jusqu'à son plus haut degré ; je les remercie pour tout ce qu'ils ont fait pour moi. Ils ont été pour moi de très bons frères.

A MES SŒURS

Hanifé, Sahna, Mouna, Daad

Avec toute mon affection et ma tendresse.

A MON BEAU-FRÈRE
Radoin CHAHAL

Son humanisme, sa lutte journalière pour le juste, font de lui un homme très aimé.

Ses conseils ont été pour moi le meilleur guide, qu'il en soit bien remercié.

A MES NEVEUX
Ibrahim et Omar

Je souhaite pour eux un brillant avenir plein de succès.

A MON ONCLE ET A MA TANTE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS EN FRANCE ET AU LIBAN

Toujours fidèle.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur H. PIGEAUD
Professeur de Clinique Obstétricale

Il nous a fait le grand honneur de nous accepter dans son service.

A ses côtés, durant des années, nous avons pu apprécier l'homme et le savant. L'étendue de son savoir, l'éloquence et la clarté de ses exposés, la justesse de ses indications et le souci d'avoir un service d'avant-garde, font de lui un très grand maître, et de son service un lieu de pèlerinage pour ceux qui sont en quête d'un maximum de savoir.

Nous sommes à la fois, heureux et fier, de nous compter parmi ses nombreux élèves.

Il nous a confié le sujet de cette thèse et il a bien voulu nous honorer en acceptant d'être président de notre jury.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et notre respect.

A NOS JUGES

A Monsieur le Professeur Agrégé J. FAVRE-GILLY

Nous n'oublierons jamais avec quelle sympathie et quelle amabilité il nous a reçu.

Nous sommes très heureux et honoré d'avoir travaillé à ses côtés pour l'élaboration de cette thèse qui est aussi de son inspiration.

A chaque fois que nous l'avons sollicité, il nous recevait avec un bon sourire, et pendant des heures il nous prodiguait ses conseils et son savoir. Il nous a fasciné par l'étendue de ses connaissances.

Nous le remercions pour tout ce qu'il a fait pour nous, et nous sommes honoré de l'avoir parmi nos juges.

Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre respect et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. DUMONT Accoucheur des Hôpitaux

Nous avons pu profiter de l'étendue de son expérience à travers ses leçons, où il ajoute à la précision scientifique, l'élégance de l'expression.

Il a accepté avec beaucoup d'amabilité de faire partie de notre jury de thèse, nous sommes très sensible à l'honneur qu'il nous accorde et nous l'assurons de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. BURTHIAULT

Il a accepté avec bienveillance de faire partie de notre jury de thèse, c'est un honneur auquel nous sommes très sensible.

Pendant des années il n'a cessé de nous prodiguer ses connaissances pratiques et théoriques avec beaucoup de clarté et de verve.

Nous l'assurons de notre grande reconnaissance et le prions de trouver ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur BANSSILLON

A Monsieur le Professeur Agrégé MAGNIN
Accoucheur des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur Agrégé NOTTER
Accoucheur des Hôpitaux

A Messieurs les Assistants et Chefs de Clinique :
CHARVET, GABRIEL, NEUMANN, NELKEN,
REBOUL D'AUBIGNY, DUMAS

Ils nous ont conquis par leur gentillesse. Nous
avons admiré leur haute formation et profité au
maximum de leur savoir.

Qu'ils trouvent ici l'expression de nos remer-
ciements et le témoignage de notre amitié solide
et sincère.

Au Docteur M. PEYRE

Au Docteur J. THÉOLEYRE

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur POLLOSSON

Nous avons été conquis par sa vaste expérience clinique et nous sommes fier de nous compter parmi ses élèves.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre reconnaissance et le témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé Y. ROCHET

A Madame et Messieurs les Assistants et Chefs de Clinique:
Mme LORAS, MIKAELIAN, HAOUR, COURTIEUX,
GOBY, COGNAT, ROCHEFRETTE, CONTI

Avec notre grande reconnaissance.

Aux Sœurs de la Maternité

A Mesdames les sages-femmes

Au personnel du Pavillon L

A NOS MAITRES
de la Faculté et des Hôpitaux de Lyon

Au Docteur P. DESJACQUES

Ancien Chef de Clinique Chirurgicale de la Faculté de Lyon
Chirurgien assistant des Hôpitaux de Lyon
Chirurgien de l'Hôpital d'Albertville

Nous avons passé un an sous sa direction. Sa profonde formation, son souci de perfection, son calme et la précision de ses gestes font de lui un très grand chirurgien.

Nous n'oublierons jamais ses conseils, et nous garderons jalousement son amitié.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

Au Docteur René ARMAND

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon
Ancien Chirurgien de l'Hôpital d'Albertville

Nous avons eu la chance de connaître un homme de sa trempe. Simplicité, courtoisie, bienveillance, rien que des qualités qui font de lui un homme très aimé.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueux hommage.

Au Docteur C. TOSETTI

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon
Accoucheur de l'Hôpital d'Albertville

Avec notre amitié sincère.

Au Docteur J.-B. MATHIAS

Au Docteur J. TATIN

A Monsieur A. MARTEL

Au Docteur LA SELVE

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon
Accoucheur des Hôpitaux de St-Etienne

Nous le remercions infiniment de l'intérêt qu'il nous a témoigné pendant nos remplacements dans son service. Qu'il soit assuré de notre respectueuse gratitude.

A l'amitié franco-libanaise

A Monsieur J.P. THOUVEREZ

A Monsieur J. BELLEVILLE

Aux assistantes techniques du laboratoire de coagulation
de l'Institut Pasteur de Lyon (Professeur Croizat)

Nous leur devons tous les bilans de coagulation
des observations lyonnaises et de nombreuses
sources bibliographiques.

Qu'ils soient vivement remerciés de leur précieuse collaboration.

INTRODUCTION

Il y a une quinzaine d'années on voyait encore des femmes mourir d'hémorragie cataclysmique de la délivrance en dépit de tout traitement tendant à rétablir la volémie et à soutenir le cœur. On assistait à la mort de ces femmes dans un tableau de collapsus malgré les transfusions massives. A cette époque on traitait ces patientes comme des choquées, on ne connaissait pas le mécanisme intime de ces troubles de la coagulation qu'elles pouvaient présenter, et les femmes qui sortaient de cette période critique devaient leur survie à une hystérectomie faite au bon moment. A part l'hystérectomie aucun acte à visée étiopathogénique n'était envisagé.

En 1951, notre Maître le Professeur PIGEAUD, le Professeur REVOL et le Docteur FAVRE-GILLY ont publié le cas d'une patiente dont le fœtus est mort au 6^e mois de la grossesse et a été retenu in-utero pendant 2 mois, la mort du fœtus est causée par une iso-immunisation au facteur Rhésus. L'accouchement a été provoqué par ponction amniotique, et après la délivrance une hémorragie incoercible s'est déclarée rebelle à tout traitement de l'époque et cette femme est morte par collapsus cardio-vasculaire.

Depuis, que de chemin parcouru du point de vue diagnostic de laboratoire et thérapeutique ! Cette dernière, de symptomatique est devenue étiopathogénique. L'arsenal thérapeutique s'est enrichi de produits qui s'attaquent à tel ou tel stade du processus fibrinolytique en inhibant l'action d'un activateur ou en contrant l'effet même de l'enzyme fibrinolytique.

En 1963, nous avons eu la chance d'assister au dénouement heureux d'un phénomène de fibrinolyse qui s'est manifesté chez

une patiente de la clinique obstétricale de Lyon, qui présentait une rétention prolongée du fœtus mort par incompatibilité Rhésus avec phénomène de fibrinolyse fruste. L'accouchement a été provoqué par perfusion de post-hypophyse, la délivrance a été hémorragique ; mais grâce à une thérapeutique par l'inhibiteur pancréatique de KUNITZ (Iniprol), les transfusions de fibrinogène et de sang, cette patiente a été sauvée.

Notre Maître, le Professeur PIGEAUD et le Docteur FAVRE-GILLY nous ont honoré en nous confiant cette observation et en nous chargeant d'étudier les cas de fibrinolyse chez les patientes ayant une rétention prolongée du fœtus mort par iso-immunisation au facteur Rhésus.

Nous nous proposons de faire une étude physio-pathologique de la fibrinolyse qui comprend trois paragraphes : physiologie, techniques d'études de la fibrinolyse et pathologie. Nous exposerons ensuite 22 observations que nous avons pu retrouver dans la littérature française et étrangère et 3 observations lyonnaises. Ces observations s'échelonnent de 1950 à 1963. Nous entreprendrons par la suite un chapitre d'analyse clinique et biologique de ces observations pour terminer par des considérations d'ordre pathogénique et des notions pratiques sur le diagnostic, le pronostic et le traitement de ce trouble de la coagulation et des hémorragies graves qu'il peut entraîner.

CHAPITRE PREMIER

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIBRINOLYSE

A) PHYSIOLOGIE DE LA FIBRINOLYSE

Lorsque du sang a coagulé, s'il est laissé à lui-même, à l'abri des contaminations, on le voit se dissoudre au bout de quelques jours : c'est le phénomène physiologique décrit dès 1836 par DENIS de COMMERCEY, sous le nom de redissolution de la fibrine, puis étudié par DASTRE, en 1893, sous le nom de fibrinolyse, et décrit par cet auteur comme une digestion fermentaire de la fibrine.

1° Historique.

En 1893 DASTRE montre que la fibrinolyse aboutit à la formation d'une α fibrinoglobuline thermolabile, détruite à 56° et d'une β fibrinoglobuline thermostable ; plus tard, LEINBOURG met en évidence la formation de peptones et NOLF celle d'acides aminés au cours de cette décomposition de la fibrine.

En 1903, DELEZENNE et POZERSKI accélèrent la fibrinolyse par adjonction de sérum chloroformé, et NOLF montre, dès 1905, que le sérum chloroformé est doué à la fois d'activité lytique et d'activité coagulante, ce qui amène JOBLING et PETERSEN à décrire dans le sérum chloroformé un enzyme fibrinolytique et thromboplastinique qu'ils identifient à la trypsine ; en 1934, HIROZ considère la fibrinolyse comme la suite normale de la coagulation, provoquée par les mêmes enzymes.

En 1904, HEDIN, en fractionnant du sérum de bœuf par des précipitations au sulfate d'ammonium a pu séparer un agent fibrinolytique qui passerait avec les globulines et un inhibiteur de

la fibrinolyse qu'on retrouverait avec les albumines ; ces résultats ont été retrouvés par OPIE et BARKER en 1907 ; mais en 1947, LOOMIS reprenant les mêmes procédés, trouve que l'enzyme fibrinolytique et l'inhibiteur appartiennent à 2 fractions différentes de globulines. Les précipitations par l'alcool à -5° , selon COHN, ont également permis de séparer, en 1943, l'enzyme fibrinolytique de son inhibiteur. Enfin, les précipitations en milieu acide ont permis à MACFARLANE et PILLING en 1946, à Von KAULLA en 1957, de retrouver l'enzyme fibrinolytique dans les euglobulines et son inhibiteur dans les pseudo-globulines. Tous ces procédés de fractionnement, en libérant l'enzyme de son inhibiteur, permettent d'activer considérablement le processus de fibrinolyse.

L'activité des cultures de certaines souches de streptocoques sur la fibrinolyse est découverte en 1933 par TILLET et GARNER, et dénommée streptokinase ; en 1941, MILSTONE montre que la streptokinase agit par l'intermédiaire d'un activateur plasmatique ; en 1945, CHRISTENSEN et Mac LEOD décrivent le plasminogène et sa transformation en plasmine active sous l'influence de la streptokinase ; la même année KAPLEN décrit l'antiplasmine.

Dès 1947, ASTRUP et PERMIN décrivent, sous le nom de cytokinase, l'activité fibrinolytique tissulaire, puis sous le nom d'urokinase celle de l'urine. Un activateur plasmatique du plasminogène a été décrit en 1957 par MULLERTZ, pour expliquer le mécanisme d'action de la streptokinase et en 1959, SHERRY et FLETCHER ont fait intervenir cet activateur dans les mécanismes fibrinolytiques neurogènes observés au cours du choc qui peut suivre l'injection d'adrénaline, de novocaïne ou d'acétylcholine.

Des inhibiteurs de l'activation du plasminogène ont été décrits récemment, tels l'inhibiteur parotidien de FREY (1953), l'inhibiteur pancréatique de KUNITZ dont l'action antifibrinolytique a été montrée par VAIREL en 1960 et l'acide epsilonaminocaproïque étudié en 1959 par ALKJAER SIG.

2° Les facteurs plasmatiques de la fibrinolyse.

La **fibrinolysine** ou **plasmine** est l'agent actif de la fibrinolyse physiologique ; elle se forme dans le sérum à partir d'un précurseur inactif du plasma, la **profibrinolysine** ou **plasminogène**.

Le **plasminogène**, présent dans le plasma, est une euglobuline qui peut être précipitée par le sulfate d'ammonium entre 25 % et 30 % de saturation, par dilution et acidification au pH de son point isoélectrique, qui est de 5,5, ou par fractionnement par l'alcool à -5° , suivant le procédé de COHN qui permet de le retrouver dans la fraction III n° 3. Son poids moléculaire est de l'ordre de 140.000.

La **plasmine active** est le produit actif dérivé du plasminogène, qu'on retrouve dans le sérum chloroformé (CHRISTENSEN et Mac LEOD, 1945), dans les fractions globuliniques obtenues par fractionnement par le sulfate d'ammonium (OPIE et BARKER, 1907), par l'alcool à -5° (TAYLOR, 1945), par l'acide trichloracétique (SCHMITZ, 1937) ; elle apparaît aussi dans le plasma activé par la streptokinase (TILLET et GARNER, 1933 - CHRISTENSEN, 1945). Son poids moléculaire est de l'ordre de 108.000 inférieur à celui du plasminogène dont elle dérive par protéolyse. Elle se comporte comme un enzyme protéolytique susceptible de digérer la fibrine, la caséine et la gélatine, mais c'est sur la digestion de la fibrine que son action est la plus sensible ; elle est d'ailleurs adsorbée par la fibrine avant de la digérer (BARKER). Son activité, maxima à 37° et à pH 7,2, a été exprimée en unités : différentes unités ont été définies par LOOMIS, par KAPLAN et par CHRISTENSEN (l'unité Christensen est l'activité capable de lyser en 30 minutes à 37° et à pH 7,2 un caillot standard de fibrine de 1,25 gr par litre). Cette activité est complètement détruite par 20 minutes de chauffage à 56° .

Cet enzyme fibrinolytique a été identifié par JOBLING et PETERSEN à la trypsine, mais KAPLAN et CHRISTENSEN ont montré que la streptokinase active le plasminogène en plasmine et non le trypsinogène en trypsine et SOULIER s'est aperçu que l'inhibiteur du soja, qui inhibe la trypsine n'inhibait pas la plasmine, ce qui permet de distinguer formellement trypsine et plasmine. Quant à l'identité de la plasmine et de la thromboplastine plasmatique, autrefois défendue par FERGUSON, elle n'a pas été vérifiée, puisqu'un plasma d'hémophile, dépourvu d'action thromboplastinique, a une activité fibrinolytique normale.

Un **activateur du plasminogène** existe dans le plasma où il a été décrit par MULLERTZ, en 1957 ; en réalité, il se trouverait à l'origine sous la forme d'un **proactivateur** inactif et la streptokinase

agirait en transformant le proactivateur en activateur. Cet activateur a été désigné par certains auteurs du nom de **fibrinolysoplas-tine** et le proactivateur du nom de profibrinolysoplastine ; c'est un activateur de ce type que LASSEN a également décrit sous le nom de **plasmokinase** dont le produit inactif serait la proplas-mokinase.

3° Les inhibiteurs plasmatiques de la fibrinolyse.

Plusieurs catégories d'inhibiteurs peuvent jouer dans le plasma, suivant le type d'activité qu'ils inhibent.

L'**antiplasmine** (CHRISTENSEN) ou **antifibrinolysine** (SEEGERS) a été considérée d'abord comme une albumine, puis comme une pseudoglobuline par Von KAULLA ; elle peut être séparée de la plasmine au cours des divers procédés de fractionnement du plasma, ce qui permet l'isolement de la plasmine. Elle est détruite par 10 minutes de chauffage à 56°, par acidification à pH 5, elle est dissoute par le chloroforme, l'alcool, l'éther et l'acétone qui libèrent ainsi l'activité de la plasmine ; on a donc pensé que son activité était celle d'une lipoprotéine, avec une fraction lipidique soluble dans le chloroforme. Elle est capable d'inhiber non seulement la lyse de la fibrine, mais aussi celle de la gélatine et de la caséine ; elle inhibe non seulement la plasmine mais la trypsine (mais uniquement l'activité fibrinolytique de la trypsine). Différentes unités d'antiplasmine ont été définies par SEEGERS, par KAPLAN et par CHRISTENSEN.

Il existe dans le plasma un inhibiteur de l'activateur ou **anti-activateur** ; de plus, il peut apparaître dans des conditions pathologiques immunologiques, des anticorps dits **antistreptokinases** qui n'interviennent comme inhibiteurs que dans un système où est introduite de la streptokinase ; ils ne jouent donc aucun rôle dans la fibrinolyse physiologique et peuvent seulement gêner une thérapeutique fibrinolytique par la streptokinase.

4° Les activateurs tissulaires, humoraux et bactériens.

Des activités fibrinolytiques ont été décrites ces dernières années dans un grand nombre de tissus, dans des milieux humoraux et dans des cultures microbiennes.

Les **activateurs tissulaires** sont nombreux ; ils ont été décrits dès 1947, par ASTRUP et PERMIN sous le nom de **cytofibrino-**

kinases : ce sont des produits actifs insolubles capables de transformer directement le plasminogène en plasmine ; on les trouve dans les extraits de poumon, de cerveau, d'ovaire, d'utérus et de placenta ; on les trouve aussi dans les endothelia vasculaires où ils joueraient un grand rôle dans la thrombolyse. Le foie ne contient pas d'activateur tissulaire, il serait au contraire le lieu de destruction de ces activateurs ce qui lui conférerait un pouvoir antifibrinolytique. Une place à part est à faire aux activateurs pancréatiques et prostatiques : la **trypsine** agit directement sur la fibrine comme une plasmine, il en est de même de la **fibrinoly-sine prostatique** (TAGNON).

Les activateurs humoraux ont été trouvés dans le lait (ASTRUP et STERNDORFF, 1953), dans les larmes (STORM, 1955), dans la salive (ALBRECHTSEN, 1955) et surtout dans l'urine où, dès 1952, ASTRUP et STERNDORFF ont décrit une urokinase purifiée en 1960 par SGOURIS. Tous ces produits de sécrétion transforment directement le plasminogène en plasmine ; on a suggéré qu'ils pouvaient représenter la forme d'élimination de l'activateur plasmatique qui serait peut-être lui-même le produit de sécrétion des tissus.

Les activateurs bactériens peuvent agir à différentes étapes de la fibrinolyse. La **staphylokinase** serait susceptible de transformer directement le plasminogène en plasmine. La **streptokinase** n'agit qu'en présence du pro-activateur plasmatique ; elle n'agit pas sur une préparation de plasminogène, elle est active sur le plasma humain qui contient le pro activateur, elle n'agit pas sur le plasma bovin qui en est dépourvu ; elle interviendrait donc en transformant le pro-activateur en activateur ; introduite dans l'organisme elle est antigénique et donne naissance à des anticorps ou anti-streptokinases qui peuvent gêner plus tard son action thrombolytique.

5° Les inhibiteurs tissulaires.

Divers extraits tissulaires possèdent une activité antifibrinolytique : des extraits de foie, de rate, de rein, de surrénale, de thyroïde, de cœur, de poumon et de cerveau. Cette activité correspond à celle d'une antiplasmine.

L'inhibiteur de KUNITZ ou inhibiteur pancréatique de la trypsine, inhibe à la fois la trypsine, la chymotrypsine et la plasmine.

C'est un polypeptide de poids moléculaire voisin de 9.000 dont l'activité est exprimée en unités inhibitrices de trypsine. Selon VAIREL, il agirait en bloquant de façon stoechiométrique le centre actif de la trypsine. Son action antitrypsine se double d'une action antiplasmine, vérifiée par LARRIEU et SOULIER ; pour certains il interviendrait aussi en freinant l'activation du plasminogène (TORELL et DOBOVIENIK).

L'inhibiteur de FREY, préparé à partir des parotides de bœuf, est un polypeptide de poids moléculaire voisin de 11.000, également actif contre la trypsine, la chymotrypsine et la plasmine : c'est donc aussi une antiplasmine.

L'acide epsilon aminocaproïque, produit de synthèse obtenu en 1957 par les Japonais, est également doué d'activité antifibrinolytique mise en évidence par ABLONDI et par ALKJAER-SIG ; il agit d'une action différente de l'inhibiteur de KUNITZ, puisqu'il agit en compétition avec la streptokinase ou l'urokinase, pour les empêcher de transformer le pro-activateur en activateur ; c'est donc un inhibiteur du système activateur plasmatique.

6° Les inducteurs de fibrinolyse in vivo.

Il s'agit de substances qui ne sont pas des activateurs en ce sens qu'elles ne sont douées d'aucune action fibrinolytique in vitro. Elles n'agissent qu'in vivo, en produisant chez l'animal un état de shock qui raccourcit les délais de fibrinolyse. C'est ainsi que la fibrinolyse peut apparaître dans le sang à la suite d'injections d'**adrénaline** (MACFARLANE, BIGGS et PILLING), substance qui amènerait l'endothélium vasculaire à libérer un enzyme favorisant l'activation. On pense que c'est une décharge d'adrénaline qui est responsable de la fibrinolyse observée au cours des shocks expérimentaux déclenchés par les injections intraveineuses d'acétylcholine (SOULIER et COUPERNIK), de novocaïne (Von KAULLA), de peptone (NOLF), de pyrogènes (Von KAULLA) et d'acide nicotinique (WIENER) et que c'est aussi par le même mécanisme de l'adrénaline sécrétion qu'on voit la fibrinolyse apparaître au cours du shock anaphylactique chez le chien (IMPERATI), du shock opératoire chez l'homme (MACFARLANE), du shock post-hémorragique (TAGNON), de l'électro shock (FAULT et SIMON), des états anxieux motivés par la peur (LATNER) et de l'exercice musculaire forcé (BIGGS, MACFARLANE

et PILLING). Cette fibrinolyse induite par un mécanisme probablement adrénalino sécréteur, est d'ailleurs très labile et risque de ne pas pouvoir être mise en évidence par les méthodes usuelles.

7° Schéma actuel de la fibrinolyse in vivo.

De toutes ces données récentes on peut conclure que la fibrinolyse physiologique est un mécanisme complexe qui se déclenche normalement à la suite des processus de coagulation et qui implique à l'origine la présence d'un **proactivateur** plasmatique susceptible de se transformer en **activateur** sous des influences diverses ; l'activateur, freiné par un **antiactivateur** plasmatique, active le **plasminogène en plasmine** active douée d'une activité lytique directe sur la fibrine ; cette activité de la plasmine est normalement freinée par une **antiplasmine** plasmatique.

Les tissus peuvent intervenir dans la fibrinolyse, soit comme activateurs, soit comme inhibiteurs : les activateurs tissulaires favorisent le plus souvent la transformation du plasminogène en plasmine, plus rarement ils sont doués d'une action fibrinolytique directe comme la prostate ou le pancréas. Les inhibiteurs tissulaires sont des antiplasmines, comme l'inhibiteur pancréatique de KUNITZ ou l'inhibiteur parotidien de FREY.

Les humeurs et produits de sécrétion sont des activateurs analogues à l'activateur plasmatique dont ils sont probablement des formes d'élimination : ainsi s'expliquent les actions du lait, de la salive, des larmes et de l'urine (urokinase).

La fibrinolyse peut être accélérée in vitro par :

- le chloroforme et les solvants des graisses qui éliminent l'action inhibitrice de l'antiplasmine.
- les différents procédés de fractionnement du plasma qui permettent de séparer le plasminogène des inhibiteurs de la plasmine ou de l'activateur.
- l'adjonction de staphylocoagulase ou de trypsine, produits doués d'une action lytique directe analogue à celle de la plasmine.
- l'adjonction de streptokinase qui intervient pour transformer rapidement le pro-activateur en activateur.

La fibrinolyse peut être accélérée in vivo par : l'injection d'adrénaline, qui agit en favorisant la transformation du pro-activateur

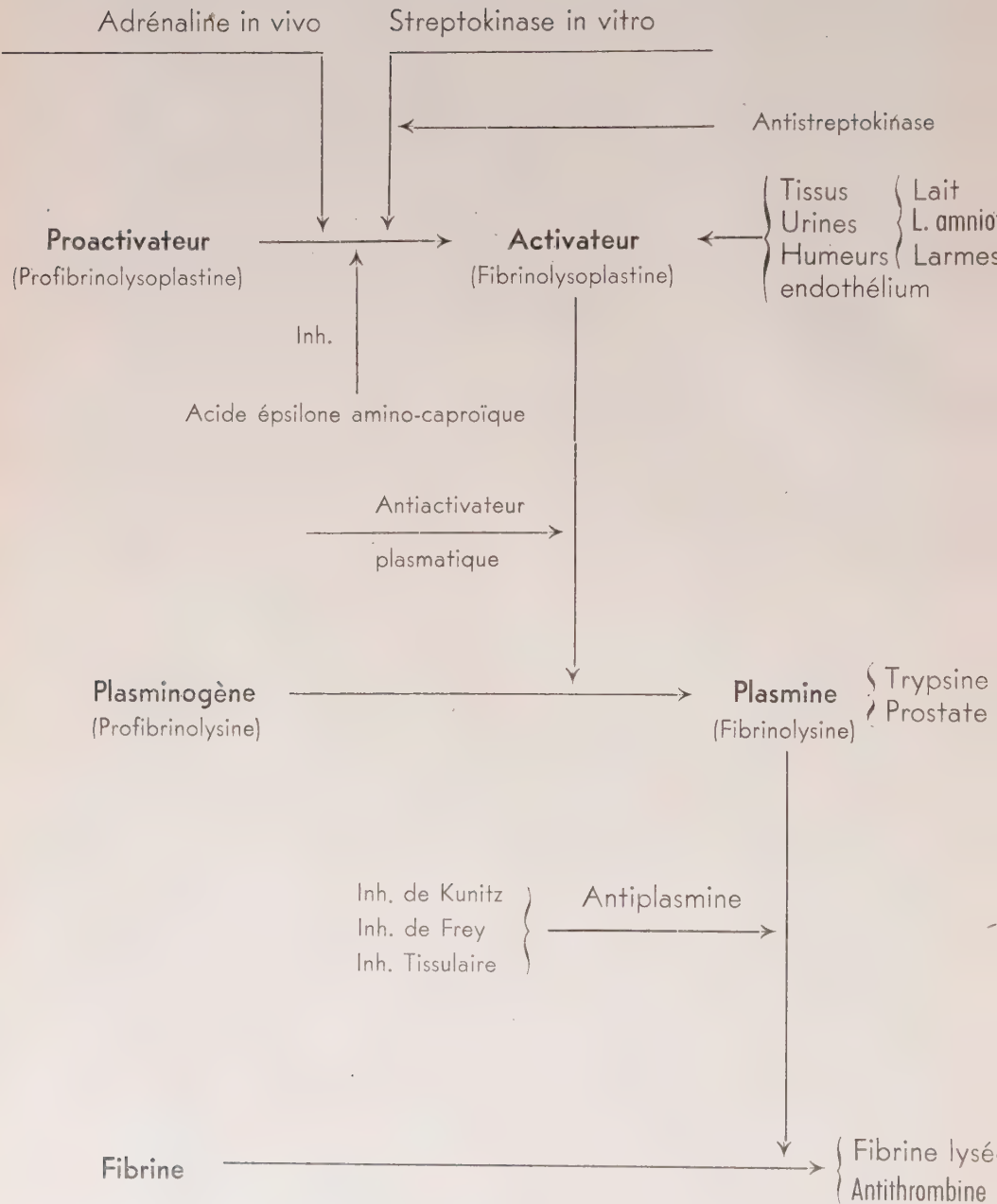


Schéma de la fibrinolyse

en activateur ; il est probable que le mécanisme de l'adrénalino-sécrétion entre en jeu pour expliquer les fibrinolyse observées au cours des états de shock expérimental, thérapeutique ou spontané.

8° Conséquences de la fibrinolyse et rapports avec la coagulation.

La fibrinolyse aboutit à la disparition de la fibrine et à la production de polypeptides, **produits de dégradation de la fibrine** ; avant la disparition de la fibrine, on assiste à l'abaissement du taux de fibrine ; dans les fibrinolyse pathologiques, l'intensité du processus abaisse aussi le taux de fibrinogène, qui peut même disparaître du plasma, le sang devenant alors incoagulable.

NIEWAROWSKI, KOWALSKI et STACHURSKA ont aussi décrit une **antithrombine VI**, qui apparaît au cours de la protéolyse d'une solution de fibrinogène par la plasmine : cet anticoagulant inhiberait l'action protéolytique de la thrombine sur le fibrinogène et générerait la polymérisation du monomère de fibrine.

Enfin, dans des cas pathologiques, un processus de protéolyse diffuse peut s'attaquer aussi à certains facteurs thrombinoformateurs expliquant l'**abaissement des taux de facteur V** (proaccélérine) et de **facteur VIII** (facteur antihémophilique A) souvent observé.

Ainsi la fibrinolyse retentit secondairement sur la coagulation, quand elle est pathologique et excessive : elle peut en effet créer une fibrinopénie et même une afibrinogénémie complète, et l'on voit alors le temps de thrombine s'allonger, puis devenir infini. Le temps de thrombine peut être allongé, même lorsque le taux de fibrinogène reste supérieur à 1 ou 2 grammes par la libération de l'antithrombine VI. Enfin, le temps de QUICK peut être allongé non seulement par la fibrinopénie et l'antithrombine VI, mais aussi par l'abaissement du taux de pro-accélérine, enfin l'abaissement du taux de facteur anti-hémophilique A peut perturber la génération de la thromboplastine.

A l'inverse, les processus de coagulation peuvent influencer la fibrinolyse : on admet généralement que les réactions initiales de la coagulation, liées au contact avec le verre, déclenchent secondairement la fibrinolyse : les **plaquettes** contiendraient à la

fois une anti-fibrinolyse thermostable décrite par STEFANINI et un activateur thermolabile décrit par GROSS, qui intervient comme la streptokinase, en agissant sur le pro-activateur plasmatique : le **facteur Hageman**, activé par le contact, possède également un pouvoir activateur de la fibrinolyse comme l'ont montré NIEWIAROWSKI et Mme PROU-WARTELLE. Par contre, le pouvoir fibrinolytique de la thromboplastine endogène, avancé par FERGUSON, n'a pas été reconnu par LOOMIS et par MAC-FARLANE qui ont montré que, chez l'hémophile, le défaut de génération de la thromboplastine ne retardait pas la fibrinolyse. De plus, NIEWIAROWSKI et LATELLO ont montré qu'une thromboplastine tissulaire, ajoutée aux euglobulines, n'accélérait pas la fibrinolyse.

B) TECHNIQUES DE MISE EN ÉVIDENCE DE LA FIBRINOLYSE

Le phénomène de la fibrinolyse peut être mis en évidence directement par différents procédés que nous grouperons en méthodes pondérales, volumétriques, chromométriques et chronographiques ; on peut aussi, indirectement, montrer le pouvoir fibrinolytique d'un plasma ou d'un sérum sur un plasma normal, ou sur un caillot standard de fibrinogène et de thrombine. Enfin, on peut doser isolément certains facteurs fibrinolytiques ou certains facteurs abaissés par la protéolyse.

1° Les méthodes pondérales directes.

La méthode pondérale de GRAM pour le dosage du fibrinogène sous forme de fibrine, a été appliquée par FAVRE-GILLY à l'étude de la fibrinolyse.

Méthode des 3 pesées de Fibrine de Favre-Gilly :

Principe

Elle consiste à préparer 3 lots de plasma citraté dont l'un est aussitôt recalcifié, coagulé, essoré et pesé ; le second est aussitôt recalcifié et coagulé, mais essoré et pesé après 24 heures d'étuve ; le 3° n'est recalcifié, essoré et pesé qu'après 24 heures d'étuve.

Technique

On recueille 18 mls de sang veineux sur 2 mls de citrate de soude à 4 %, on centrifuge à 2.000 tours pendant 10 minutes et l'on recueille 3 lots de 3 mls de plasma citraté ;

— le premier lot est aussitôt dilué dans 12 mls de Cl Na à 9 pr 1.000, puis recalcifié avec 6 mls de Cl² Ca ; il est essoré dès la formation du caillot, sur un papier filtré posé sur un Buchner relié à une fiole à vide ; la pellicule de fibrine formée est trempée successivement dans des bains d'eau distillée, de Cl Na à 10 %, d'alcool et d'alcool-éther, puis desséchée 2 heures à l'étuve et pesée.

— le deuxième lot est aussitôt dilué et recalcifié, mais passe 24 heures à l'étuve à 37° avant d'être essoré et pesé.

— le troisième lot n'est dilué et recalcifié qu'après 24 heures, il est alors essoré et pesé.

Résultats

Normalement, le même poids de fibrine doit être trouvé dans les 3 lots ; s'il existe un abaissement important du taux de fibrine entre le 1^{er} et le 2^e lot, c'est une preuve de fibrinolyse ; une différence importante entre le 1^{er} et le 3^e lot indique une fibrinogénolyse.

2° Les méthodes volumétriques directes.

Elles peuvent être adaptées à l'étude de la fibrinolyse comme les méthodes pondérales : il suffit de faire 3 lots de plasma dans les mêmes conditions que précédemment et de pratiquer sur chaque lot un dosage volumétrique de la fibrine en l'hydrolysant par de la soude, en minéralisant l'azote total dégagé, et en terminant par un dosage titrimétrique de l'ammoniaque formée selon la méthode de KJELDAHL. Les dosages volumétriques permettent des microméthodes.

3° Les méthodes chronométriques directes.

Ce sont des techniques simples où l'observation du phénomène de lyse du caillot est purement visuelle et mesurée dans le temps à l'aide d'un chronomètre.

— **Le temps de lyse du caillot d'un sang complet** recueilli en 2 tubes selon LEE et WHITE peut être noté : il est normalement

toujours supérieur à 24 heures ; la disparition du caillot en moins de 24 heures est un phénomène pathologique de fibrinolyse accélérée, de même que la formation, secondaire d'un micro caillot après prise en masse.

— **Le temps de lyse d'un caillot plasmatique**, après mesure du **temps** de HOWELL d'un plasma citraté ou oxalaté recalcifié, peut également être noté ; il est normalement supérieur à 24 heures ; inférieur à 24 heures, il est pathologique.

— **Le temps de lyse d'un caillot plasmatique** peut être accéléré par l'adjonction d'une dose donnée de **sérum chloroformé** ou celle d'une dose donnée de **streptokinase**.

— **Le temps de lyse des euglobulines** proposé par Von KAULLA, est le temps de lyse des euglobulines, précipitées par dilution et acidification, précipitation qui élimine les inhibiteurs de la lyse et accélère le temps de lyse.

Technique de Von Kaulla :

Principe

Les euglobulines sont précipitées par acidification et dilution, le précipité est recalcifié et coagule, on note son temps de lyse à 37°.

Réaction

On recueille 9 mls de sang veineux sur 1 ml de citrate de soude à 4 % ; on centrifuge ; on mélange alors :

- 0,5 ml de plasma citraté,
- 0,5 ml de solution d'acide acétique diluée,
(0,3 ml d'acide acétique dilué pour 20 mls d'eau distillée).

On laisse précipiter en agitant, puis on laisse reposer une heure et on centrifuge 10 minutes à 2.000 tours ; on reprend le culot de centrifugation dans 0,25 ml de solution tampon de Michaelis citratée et l'on mélange :

- 0,25 ml de solution d'euglobulines,
- 0,25 ml de $\text{Cl}^2 \text{Ca}$ à 0,27 %.

Résultats

On note le temps de formation du caillot, puis on surveille le caillot toutes les 30 minutes ; normalement la lyse du caillot

n'apparaît qu'après 3 heures ; une lyse complète en moins de 3 heures est pathologique.

4° Les méthodes directes chronographiques.

La diminution de l'opacité du caillot lors de la lyse peut être enregistrée par une méthode électrophotométrique, la diminution de l'élasticité du caillot par la thromboélastographie.

Technique thromboélastographique de Hartert :

Principe

Le plasma citraté et dilué est introduit dans la cuve de l'appareil animée d'un mouvement lent d'oscillations périodiques avec temps mort d'une seconde à chaque changement de sens ; au centre de la cuve un piston cylindrique ne se trouve entraîné dans les mouvements de la cuve que lorsque le plasma citraté recalcifié contient des fibrilles de fibrine, responsables de l'élasticité du milieu ; le mouvement augmente peu à peu d'amplitude jusqu'à une amplitude maxima ; puis l'amplitude diminue légèrement ; une diminution très rapide de l'élasticité peut être due à une lyse du caillot.

Réaction

Du sang est recueilli à raison de 9 mls pour 1 ml de citrate de soude à 4 % dans un tube siliconé qu'on incline à 45° pour le laisser sédimenter ; lorsque l'appareil est mis en marche avec chauffage de la cuve à 37°, réglé par thermostat, on introduit dans la cuve, à l'aide d'une pipette siliconée 0,3 ml de plasma citraté, puis 0,06 ml de $\text{Cl}^2 \text{Ca}$ à 1,29 % ; on introduit le cylindre dans la cuve que l'on recouvre d'huile de paraffine ; les mouvements du piston entraîné se communiquent à un spot lumineux qui n'impressionne un papier photographique qu'aux temps morts.

Résultats

Le thrombéléstogramme a la forme d'un diapason, dont la tige correspond au temps r ou temps de réaction ; le temps k est le temps mis pour l'obtention d'une amplitude de 20 mms ; le temps t est le temps suivant, jusqu'au moment où l'amplitude maxima est atteinte ; en cas de fibrinolyse accentuée, les 2 branches du dia-

pason se confondent à nouveau au bout de quelques heures : le thrombélastogramme a une forme en toupie ou en quenouille.

5° Les méthodes indirectes par mélange avec un plasma normal.

Lorsque le plasma fibrinolytique est complètement dépourvu de fibrinogène on ne peut tester son pouvoir fibrinolytique qu'en le mélangeant avec un plasma normal dont la fibrine sera lysée sous son action. On peut alors :

- mesurer le temps de lyse des mélanges de plasmas (SOULIER)

- pratiquer 3 pesées de fibrine sur les mélanges de plasmas (FAVRE-GILLY)

- obtenir le tracé thrombélastographique des mélanges de plasmas (LEROUX).

Technique de Soulier :

On mélange au bain-marie à 37° :

- 0,1 ml de plasma à tester,
- 0,1 ml de plasma témoin,
- 0,05 ml de thrombine.

On note le temps de coagulation et le temps de lyse qui doit être normalement de plus de 24 heures.

6° Les méthodes indirectes par mélange avec un caillot standard fibrinogène-thrombine.

Le pouvoir lytique peut être étudié aussi bien que celui du sérum par ce procédé. Deux techniques répondent à cette recherche : celle de SOULIER, en tube, celle d'ASTRUP, sur plaque.

Technique en tube de Soulier :

On mélange au bain marie à 37° :

- 0,1 ml de plasma à examiner,
- 0,1 ml de fibrinogène bovin à 0,1 %,
- 0,05 ml de thrombine.

On note le temps de coagulation et le temps de lyse qui doit être normalement de plus de 24 heures ; un temps plus court dénote une fibrinolyse exagérée.

On peut aussi pratiquer une réaction voisine en ajoutant de la streptokinase. On mélange alors au bain-marie à 37° :

- 0,1 ml de streptokinase,
- 0,1 ml de plasma à examiner,
- 0,1 ml de fibrinogène,
- 0,1 ml de thrombine.

On note le temps de coagulation et le temps de lyse qui doit être normalement supérieur à 3 heures ; un temps plus court indique une fibrinolyse exagérée qui est due à un excès de plasminogène.

Technique sur plaque d'Astrup :

Elle consiste à déposer une goutte de plasma à tester dans un petit cylindre creusé dans une mince plaque de fibrine standard préparée dans une boîte de PETRI à partir de fibrinogène bovin plus ou moins riche en plasminogène, dissous dans le tampon de MICHAELIS et coagulé par la thrombase. Certaines plaques sont au préalable chauffées pendant 30 minutes à 55° afin d'éliminer le plasminogène thermolabile. D'autres plaques ne sont pas chauffées et contiennent du plasminogène.

Lorsque la goutte à analyser a été déposée sur la plaque, celle-ci est maintenue à l'étuve à 37° et la lecture effectuée 18 heures plus tard. L'importance de la lyse est exprimée par le diamètre en mm du cercle de lyse de la fibrine autour de la goutte.

Les plaques non chauffées sont sensibles aussi bien à l'action des activateurs qu'à celle de la plasmine, puisque les activateurs trouvent du plasminogène à activer. Les plaques chauffées, dépourvues de plasminogène, ne sont plus sensibles aux activateurs, elles ne sont plus sensibles qu'à la plasmine activée.

C) TECHNIQUES D'ÉTUDE DES CONSÉQUENCES DE LA PROTÉOLYSE

On sait que 3 facteurs peuvent avoir leur taux abaissé par une protéolyse pathologique : le fibrinogène, la proaccéléline ou facteur V et le facteur antihémophilique A ou facteur VIII ; de plus,

la production d'une antithrombine VI peut, comme la fibrinopénie, allonger le temps de thrombine.

a) **Les dosages de fibrinogène** peuvent s'inspirer de :

1°) méthodes pondérales : on pèse le précipité de fibrinogène ou la fibrine formée (méthode de GRAM),

2°) méthodes volumétriques : on hydrolyse le caillot de fibrine par de la soude ; l'azote total dégagé est transformé en ammoniac qu'on titre par acidimétrie,

3°) méthodes chromométriques : le temps de thrombine du plasma suffisamment dilué dépend du taux de fibrinogène qu'on peut ainsi calculé,

4°) méthodes physiques : dans lesquelles on tente de doser la fibrine par la différence entre les propriétés physiques du plasma et du caillot : différence d'opacité mesurée à l'électrophotomètre, ou d'élasticité au thromboélastogramme,

5°) méthodes immunochimiques qui permettent de détecter par un sérum animal antifibrinogène des traces indosables de fibrinogène dans le plasma.

Dans toutes ces techniques, et en particulier dans la technique pondérale, le plasma doit être recueilli en présence d'un antifibrinolytique, comme l'inhibiteur de KUNITZ, si l'on veut vraiment apprécier le taux réel de fibrinogène, et éviter un abaissement ultérieur de ce taux in vitro, dans le cas où existe dans le plasma, un processus fibrinolytique.

Technique pondérale de Gram :

C'est la plus couramment utilisée : on recueille 9 mls de sang sur 1 ml de citrate de soude à 4 %, on centrifuge, on prélève 5 mls de plasma qu'on dilue dans 20 mls de Cl Na à 9 pr 1.000, et qu'on recalcifie avec 10 mls de $\text{Cl}^2 \text{Ca}$; on laisse coaguler à l'étuve à 37°, puis on essore sur papier filtre déposé sur un Buchner relié à une trompe à vide ; on dessèche à l'étuve et on pèse. Les taux normaux s'étagent entre 2 et 5 grs par litre. Dans les fibrinolyse, le taux peut devenir inférieur à 2 grs et peut même devenir nul, le sang étant alors incoagulable.

b) **Les dosages de la proaccélérine.** Ils se font par des techniques dérivées du temps de Quick : on mesure le temps de Quick dans un plasma dilué au $1/10^e$ dans une solution tampon, en présence d'un milieu qui apporte en excès tous les facteurs de coagulation et n'est privé que d'accélérine. Tel est le principe des techniques proposées par OWREN, KOLLER, SOULIER.

Technique de Soulier :

Du sang est prélevé sur tube oxalaté de WINTROP, centrifugé 5 minutes à 2.000 tours et le plasma est dilué au $1/10^e$ dans la solution tampon d'OWREN-KOLLER ; on mélange alors :

- 0,1 ml de plasma oxalaté à examiner dilué au $1/10^e$,
- 0,1 ml de plasma oxalaté vieilli, privé d'accélérine,
- 0,1 ml de suspension de thromboplastine,
- 0,1 ml de solution calcique.

Le temps trouvé peut être exprimé en taux de proaccélérine grâce à la courbe de dilution d'un témoin.

c) **Les dosages du facteur VIII** peuvent dériver de méthodes indirectes comme la consommation de prothrombine dans le sérum : telles sont les techniques de GRAHAM, et de QUICK et HUSSEY :

— méthodes directes en un temps comme le temps de céphaline : telles sont les techniques de LANDGDELL, et de SOULIER et Mme LARRIEU ;

— méthodes directes en un temps comme le test plasmatique de génération de thromboplastine : telles sont les techniques de PITNAY, BIGGS, et POOL et ROBINSON.

Dans toutes ces techniques, la mesure chronométrique doit être effectuée en présence d'un milieu qui apporte en excès tous les facteurs qu'on ne veut pas doser ; ce milieu peut être naturel, tel le plasma d'un hémophile A grave, utilisé dans la technique de PITNEY ; ce milieu peut être artificiel tel le sérum de bœuf, adsorbé par du carbonate de baryum et précipité par du sulfate d'ammonium entre 33 % et 50 % de saturation, utilisé par BIGGS, EVELING et RICHARD et par POOL et ROBINSON.

Technique de Pool et Robinson :

On exécute un test plasmatique de génération de thromboplastine en présence d'un sérum de bœuf adsorbé par du carbonate

de baryum, puis précipité par du sulfate d'ammonium entre 33 % et 50 % de saturation (le précipité remis en suspension au quart du volume initial du sérum et dialysé en sérum physiologique).

On fait alors incuber à 37° le mélange suivant :

- 0,1 ml de sérum de bœuf dilué au 1/20°,
- 0,1 ml de sérum humain dilué au 1/10°,
- 0,1 ml de céphaline diluée au 1/100°,
- 0,1 ml de plasma à examiner,
- 0,1 ml de solution calcique.

Après 10 minutes d'incubation, on prélève 0,1 ml de mélange d'incubation et 0,1 ml de $\text{Cl}^2 \text{Ca}$ M/40 qu'on ajoute à 0,1 ml de substrat. Du temps de coagulation trouvé, on tire le taux de facteur A correspondant grâce à une courbe de dilution d'un témoin. Un taux de facteur A inférieur à 50 % peut être considéré comme pathologique.

d) **Le temps de Thrombine**, est le temps de coagulation du plasma oxalaté ou citraté en présence d'un excès de thrombine ; ce temps est de l'ordre de 12 à 15'', s'il est pratiqué en présence de solution de thrombase Roussel diluée au 1/5°. L'allongement du temps de thrombine est fréquent au cours des processus pathologiques de fibrinolyse : il peut être dû à la fibrinopénie quand celle-ci est inférieure à 0,50 grs par litre ; si l'allongement persiste même après adjonction de fibrinogène, il faut songer à une antithrombine, et en particulier à l'antithrombine VI de NIEWTAROWSKI libérée au cours de la lyse de la fibrine.

D) PATHOLOGIE DE LA FIBRINOLYSE

Au début on décrit surtout des phénomènes de fibrinolyse latente : choc, mort subite, hépatiques ; puis on a décrit plus récemment la fibrinolyse au cours des complications hémorragiques graves survenues en milieu médical, chirurgical et obstétrical.

1°) Fibrinolyse dans les états de shock.

Il s'agit de fibrinolyse très transitoire, le plus souvent latente, découverte au hasard d'examens.

En 1906, JUDINE la retrouve immédiatement après la mort subite (asphyxie brutale, strangulation, électrocution, hydrocution).

Dans cette mort subite comme dans les shocks traumatique opératoire, post-hémorragique, anaphylactique et thérapeutique (injection d'acetylcholine, de novocaïne, de pyrogènes, d'acide nicotinique), MACFARLANE a édifié une séduisante hypothèse de travail sur l'action fibrinolytique de l'adrénaline (hormone des circonstances critiques). Or, cette sécrétion d'adrénaline représente le mécanisme principal de la phase de contre-shock dans la réaction d'alarme de SELYE. On retrouve cette fibrinolyse latente au cours des exercices musculaires ; là aussi l'action de l'adrénaline peut être invoquée ainsi que dans les shocks émotionnels (bombardement).

2°) La fibrinolyse dans les affections médicales.

Nous retenons en premier lieu l'insuffisance hépatique comme la pourvoyeuse la plus importante de la fibrinolyse. Elle a paru responsable dans 112 cas sur 159 observations étudiées par le Professeur CROIZAT et le Docteur FAVRE-GILLY. Les hémopathies bénignes ou malignes, ont le second rang de fréquence dans l'étiologie, elles sont à l'origine de 37 cas de la même statistique ; enfin, le cancer et d'autres affections : 10 cas sur 159.

a) **La fibrinolyse des insuffisances hépatiques :** elle a surtout été décrite dans la cirrhose alcoolique du foie, mais elle peut se retrouver au cours d'autres cirrhoses et affections hépatiques : cirrhose biliaire, cirrhose pigmentaire, ictère par hépatite virale ; enfin dans le syndrome de BANTI.

Dans la cirrhose alcoolique du foie, la fibrinolyse est le plus souvent latente. En 1954, le Professeur CROIZAT, le Docteur FAVRE-GILLY et le Docteur THOUVEREZ trouvent une fibrinolyse dans le sang de 20 cirrhoses sur 70 ; cette fibrinolyse, sans fibrinogénolyse, leur paraît avoir une valeur hémorragipare et péjorative. En 1956, DAUSSET, PARAF, BERGEROT-BLONDEL et CAROLI trouvent une fibrinolyse latente dans 47 % des cas, sans aucune fibrinogénolyse, ils ne lui attribuent pas de valeur hémorragique mais la considère néanmoins comme péjorative.

A côté de ces fibrinolyse latentes, des cas exceptionnels de fibrinolyse hémorragique, dramatique ont été rapportés. Dès

1946, TAGNON, LEVENSON, DAVIDSON et TAYLOR en publient deux cas, dont un mortel en quelques heures par hématomèse incoercible malgré d'abondantes transfusions de sang et de plasma. En 1952, le Professeur VACHON, le Docteur FAVRE-GILLY et le Docteur POTTON rapportent le cas d'une femme de 46 ans, morte d'hématémèses incoercibles à la phase terminale d'une cirrhose avec ictère, et dont le sang fibrinolyse rapidement, puis devient à la fin strictement incoagulable. La fibrinolyse est également latente dans les cirrhoses pigmentaire, biliaire, dans l'ictère par hépatite virale et dans le syndrome de BANTI. Mais une fibrinolyse hémorragique, dramatique peut exister dans ces cas et CAEN a rapporté, en 1958, dans le syndrome de BANTI, un cas d'une fibrinolyse hémorragique, dramatique et mortelle.

b) La fibrinolyse des hémopathies :

— C'est dans la leucémie aiguë que la fibrinolyse apparaît le plus fréquemment. C'est une fibrinolyse associée à une fibrinopénie et à une thrombocytopénie. Là aussi la fibrinolyse est latente, mais elle peut être dramatique comme dans le cas décrit par PISCIOTTA, en 1955, dans lequel le purpura hémorragique était conditionné par une fibrinolyse, une thrombocytopénie et la présence d'un anticoagulant circulant. Sur 10 cas observés par le Professeur CROIZAT et le Docteur FAVRE-GILLY, cette fibrinolyse précède de quelques jours la mort, survenue le plus souvent à la suite d'hémorragies.

— Dans la leucémie myéloïde, la fibrinolyse annonce soit des hémorragies mortelles, soit une transformation aiguë. Dans 6 cas de leucémie myéloïde, une fibrinolyse a été observée par le Professeur CROIZAT et le Docteur FAVRE-GILLY, cette fibrinolyse n'a été dramatique que dans deux cas sur six.

— La leucémie lymphoïde est plus rarement en cause.

— Dans le myélome multiple des os, la fibrinolyse fut latente, trois fois sur quatre. Dans le cas où elle fut hémorragique, il a été relevé une thrombocytopénie et la présence d'un anticoagulant circulant (Professeur CROIZAT et Docteur FAVRE-GILLY).

— Dans la polyglobulie, une fibrinolyse latente a été décrite par FIEHRER, elle peut s'accompagner d'hémorragies graves.

— Une fibrinolyse latente a été retrouvée dans des cas d'anémie de Biermer (Professeur REVOL), ainsi que dans l'anémie hémolytique.

C'est également après transfusions de sang ou des plaquettes qu'est apparue une fibrinolyse dans 4 cas d'anémie aplastique, 6 cas de thrombocytopénie et 1 cas de thrombocytopathie (Professeur CROIZAT et Docteur FAVRE-GILLY). On peut citer comme cause de fibrinolyse la thérapeutique fibrinolytique par la streptokinase et la plasmine.

c) La fibrinolyse au cours d'affections diverses.

Les cancers de la prostate risquent surtout de se compliquer de fibrinolyse, qui peut être dramatique lorsqu'ils ont donné lieu à des métastases osseuses (TAGNON, CROIZAT, REVOL, ABOULKER, SOULIER et LARRIEU). Mais la fibrinolyse est souvent latente dans cette affection (MARCHAL et SAMAMA).

Le cancer de la tête du pancréas (RATNOFF, 1952), le cancer de l'estomac et du poumon ont donné lieu aussi à des cas de fibrinolyse latente.

L'infarctus du myocarde (SCHULTZ, 1955) le purpura rhumatoïde et un cas de néphrite azotémique avec thrombocytopénie modérée ont pu se compliquer de fibrinolyse (Professeur CROIZAT et Docteur FAVRE-GILLY). Des angiomes congénitaux se sont compliqués de fibrinolyse hémorragique grave. Enfin, des processus locaux de fibrinolyse ont été décrits dans l'incoagulabilité de certains hémothorax spontanés (Professeur GALY, Docteur FAVRE-GILLY et DESPIERRE).

3°) La fibrinolyse dans les affections chirurgicales.

La fibrinolyse apparaît souvent au cours du shock traumatique et du shock opératoire (MACFARLANE) et elle est fréquente dans des cas particuliers de la chirurgie.

a) **Chirurgie pulmonaire** : SOULIER et MATHEY ont relaté 8 cas de décès par hémorragies incoercibles après interventions intra-thoraciques. On a distingué des hémorragies per-opératoires, qui surviennent à partir du moment où l'on manipule le tissu pulmonaire riche en activateur, et des hémorragies post-opératoires qui sont graves et souvent catastrophiques. Elles sont dues à une fibrinolyse locale ; alors que le sang périphérique est normal dans

la plus grande majorité des cas. Un cas de fibrinolyse est rapporté par le Professeur CROIZAT, Professeur REVOL, Docteur FAVRE-GILLY et le Docteur THOUVEREZ après une pneumonectomie pour pyosclérose.

b) **Chirurgie cardiaque** : La pratique systématique du test de Von KAULLA a montré que la chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle et hypothermie profonde se compliquait de fibrinolyse biologique dans la moitié des cas (SAMAMA et coll.). Sur 160 malades opérés au centre de chirurgie cardio-vasculaire à l'hôpital Broussais, TERRIER et coll. ont trouvé une fibrinolyse modérée dans 30 % des cas, subaiguë dans 21 %, aiguë dans 9 %. Quatre malades ont été victimes d'un accident fibrinolytique dramatique. Une fibrinolyse a été relevée dans 9 cas d'intervention cardiaque avec circulation extra-corporelle en hypothermie profonde : l'hypothermie a paru une cause déterminante pour CROIZAT, REVOL, FAVRE-GILLY et THOUVEREZ).

c) **Chirurgie digestive** : une fibrinolyse a été signalée après une intervention pour brachy-œsophage, après la chirurgie gastrique, mais c'est surtout la chirurgie vasculaire abdominale qui est hautement fibrinolytique.

C'est dans la chirurgie de l'hypertension portale que la fibrinolyse est redoutée d'autant plus qu'elle est pratiquée chez des sujets candidats par excellence aux hémorragies. ROUSSELET rapporte les chiffres suivants : sur 63 malades, 40 % présentaient une fibrinolyse biologique pré-opératoire qui s'est accentuée au cours de l'intervention, pour atteindre des proportions dramatiques dans 6 cas. D'autre part, les malades dont l'activité fibrinolytique était normale avant l'intervention, ont tous développé une hyper-activité fibrinolytique durant l'opération.

Nous rencontrons aussi des cas de fibrinolyse latente ou dramatique dans des gastrectomies, de cholécystectomie, de résection intestinale, d'opération de HALSTEDT, de la chirurgie orthopédique, dans la chirurgie splénique, pancréatique et dans celle de l'utérus et de la prostate.

Il existe très souvent une fibrinolyse modérée avant la prémédication le rôle de l'anxiété a été invoqué (Adrénaline).

4°) La fibrinolyse en milieu obstétrical.

La scène dramatique d'hémorragie profuse, continue, incoercible, rapidement mortelle en l'absence d'un traitement énergique, reste la manifestation aiguë, mais heureusement la plus rare, des fibrinolyse obstétricales. Elle se manifeste dans plusieurs circonstances.

A) Au début de la grossesse :

— **Avortement** : c'est surtout après un avortement criminel, le plus souvent compliqué d'infection banale ou de septicémie à perfringens, qu'on peut constater une hémorragie par fibrinolyse ; elle peut être associée à une hémolyse aiguë. (SOULIER (J.P.), PETIT (P.), et Le BOLLOC'H (A.G.) en 1952 ; BROCHIER (A.), GABRIEL (H.), JOUVENCEAUX (A.) et THOUVEREZ, 1955 ; FAVRE-GILLY (J.) et ses coll., 1963).

B) Pendant l'accouchement et après la délivrance.

1°) Cas rares : on peut constater une hémorragie de la délivrance par fibrinolyse après un accouchement normal (GRASSET (J.), BRET (A.J.), FIEHRER (A.) et BAUMANN (H.) 1951. Après un accouchement plus ou moins dystocique, après des lésions négligées des voies génitales, après un choc obstétrical, après une césarienne.

2°) Cas plus fréquents : certaines circonstances étiologiques font redouter plus spécialement la survenue d'une hémorragie de la délivrance par fibrinolyse : l'embolie amniotique ; le décollement prématuré du placenta ; la rétention prolongée du fœtus mort in-utero par incompatibilité Rhésus ou d'autres causes.

a) **L'embolie amniotique** : c'est un accident suraigu qui survient pendant le travail dû à une hypercontractilité utérine, ou à un excès du liquide amniotique, ou à l'usage non contrôlé d'ocytocique ou à des manœuvres intempestives intrautérines, ou à la rupture prématurée des membranes. Il a été décrit pour la première fois par STEINER et LUCHBAUCH en 1941, il s'accompagne d'une hémorragie par acoagulabilité sanguine. Il faut rattacher à cette étiologie le nom de RATNOFF et ses coll. qui ont étudié le mécanisme de cet accident aigu par des injections dans la circulation

d'un chien, du liquide amniotique (1945-1955). En 1953, WEINER et ses coll. rapportent plusieurs cas d'hémorragies incoercibles de la délivrance survenues chez des accouchées qui ont présenté un état de shock avec collapsus, l'une après rupture prématurée des membranes et usage d'ocytocique, une deuxième consécutive à un hydramnios, une troisième après version par manœuvres internes, une quatrième après un déclenchement artificiel du travail par rupture des membranes et perfusion d'ocytociques. STONE en 1955 rapporte un cas mortel. TULLER rapporte en 1957, après avoir passé en revue des cas publiés dans la littérature anglo-américaine 64 cas avec autopsie, l'intérêt de son cas réside dans le résultat de l'autopsie : nombreuses pétéchies et ecchymoses dans la peau, le tissu sous-cutané et sous-péritonéal, pas de thrombose de la veine iliaque mais des lésions hémorragiques au niveau des reins, une nécrose de l'hypophyse, de multiples thromboses des petits vaisseaux disséminées dans la plupart des organes MULLER, de Strasbourg, publie en 1959 un cas mortel d'embolie amniotique qui s'est produite chez une femme présentant un placenta prævia recouvrant les 3/4 de la dilatation, au moment de la tentative de rupture des membranes. A l'examen anatomo-pathologique, on trouve des débris lamellaires d'origine fœtale dans un capillaire pulmonaire et une thrombose fibrineuse d'une veine utérine. DUBOIS et RICHIER rapportent un cas mortel en 1960 ; le diagnostic se base sur la clinique, l'autopsie n'a pas été faite. FOUKA (M.) rapporte en 1961 un cas d'embolie amniotique diagnostiqué cliniquement et qui a guéri. BELLER (F.K.) et coll. publient un cas intéressant d'embolie amniotique mortelle vérifié à l'autopsie, des mesures dans un échantillon de sang prélevé avant l'accident et dans deux échantillons successifs au cours de l'accident montrent l'élévation des taux de plasmine, la diminution du plasminogène, et la diminution de l'inhibiteur de la plasmine.

b) Le décollement prématuré du placenta.

Dans ce cas nous observons un temps de latence entre le début du décollement et la survenue du syndrome hémorragique.

C'est de LEE, qui a observé en 1901 deux cas de décollement prématuré du placenta avec toxémie, les deux femmes sont mortes d'hémorragie incoercible par incoagulabilité sanguine. En 1919, WILLIAMS retrouve le même syndrome, en 1936. DIECHMANN note la diminution du taux de fibrinogène et DAM la

confirme en 1941. SCHNEIDER étudie cet état hémorragique du point de vue expérimental et rapporte le résultat de ses travaux entre 1946-1955. WEINER et ses collaborateurs publient l'étude de plusieurs cas de décollement prématuré du placenta avec afibrinogénémie et en 1956, LEROUX (M.) rapporte un cas. RICHON (J.), KLING et LAUDE, 1959, rapportent un cas d'hématome rétroplacentaire avec shock et hémorragie. Le bilan sanguin montre non seulement une hypofibrinogénémie mais la proaccélélerine et la proconvertine sont aussi diminuées ; donc, il s'agit d'une protéolyse. En 1961, GABRIEL (H.), MORIN (G.), LECART (C.) et DELARBRE (E.) rapportent un cas d'afibrinémie au cours d'un décollement prématuré du placenta. COIRAUD (R.), rapporte en 1962, les cas de deux femmes ayant présenté un décollement rétroplacentaire avec hémorragie incoercible. Ce qui est très intéressant dans un de ces cas c'est que après l'expulsion, le sang pris au pli du coude coagule en 19' et le caillot se redissout en 30''. Après une perfusion de fibrinogène le sang coagule en 9' et la redissolution du caillot se fait en 1'.

c) La rétention prolongée du fœtus mort in utero par incompatibilité Rhésus.

C'est l'objet du sujet de cette thèse. En 1951, le Professeur PIGEAUD, le Docteur REVOL et le Docteur FAVRE-GILLY publiaient la première observation française d'une femme qui présentait une hémorragie incoercible de la délivrance mortelle par fibrinolyse due à une rétention prolongée du fœtus mort in utero par incompatibilité Rhésus. Il n'y avait alors dans la littérature que trois observations analogues publiées en 1950 à Boston par WEINER, REID, ROBY et DIAMOND.

En 1958, les Docteurs FAVRE-GILLY et DEVIC, publiaient la deuxième observation lyonnaise. Entre temps un certain nombre de publications ont fait état dans la littérature de nouvelles observations. Aux Etats-Unis, RATNOFF et ses coll. rapportent un cas en 1952 ; WEINER et ses collaborateurs rapportent quatre nouveaux cas en 1953 ; et la même année PECKHAN et MIDDLEBROOK rapportent trois cas. En 1954, HODKINSON et ses coll. rapportent deux cas ; et RATNOFF et PRITCHARD rapportent cinq cas en 1955. En France, LEROUX rapporte un cas en 1956, et MAHON, la même année, publie un cas. En Angleterre, BERYL et HOWIC publient la même année un cas et de même Jennisson WALKER rapporte un cas.

Depuis 1958 jusqu'à 1963, date de la dernière observation lyonnaise du Professeur PIGEAUD et du Docteur FAVRE-GILLY, il y a eu une seule publication faite en 1959 par CARLTON, ADAM, SAM, GROWBY aux Etats-Unis.

5°) Problèmes pathogéniques posés par la fibrinolyse pathologique.

Plusieurs pathogénies ont été invoquées pour rendre compte de ces multiples cas pathologiques.

La fibrinolyse paraît la théorie la plus communément admise pour expliquer la diminution ou la disparition de la fibrine et même du fibrinogène. Dans les états de shock MACFORLANE pense que la fibrinolyse serait la conséquence de la décharge d'adrénaline qui apparaît lors de la réaction d'alarme de SELYE. Dans les cirrhoses et les insuffisances hépatiques aiguës on a parlé de la sidération du pouvoir antifibrinolytique du foie. Dans des conditions opératoires ou obstétricales, on a tout naturellement pensé à la possibilité de passage dans la circulation sanguine de substances tissulaires fibrinolytiques. Dans les hémopathies et les cancers les motifs de la fibrinolyse paraissent encore assez obscures.

Une autre pathogénie a été évoquée par SCHNEIDER et d'autres auteurs, c'est celle d'une défibrination qui serait la conséquence d'une coagulation intravasculaire massive due au passage de substances thromboplastiniques dans le sang. Ce mécanisme n'a pu être vérifié que dans des cas exceptionnels d'embolie amiotique massive ou de large décollement placentaire où une issue fatale a conduit à une vérification anatomique qui a permis de constater la présence de multiples dépôts de fibrine dans les organes.

Quant à la conception d'une afibrinémie aiguë acquise par défaut de fibrinopoèse, elle n'a plus guère de succès actuellement et ne saurait en tous cas rendre compte des afibrinémies qui apparaissent en quelques heures.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

Nous exposons dans ce chapitre 22 Observations que nous avons pu trouver dans la littérature étrangère et française et 3 observations lyonnaises, n^{os} 4, 23 et 25.

Aucune classification n'a été adoptée quant à l'exposée de ces observations. Nous les avons rapportées dans l'ordre de leur parution dans la littérature. Etant donné qu'elles traitent toutes du même sujet nous avons jugé utile d'adopter cet ordre chronologique afin de dégager l'évolution de cette question pendant ces quinze dernières années.

OBSERVATION N^o 1

WEINER, DUNCAN, ROBY, REID, DIAMOND.
American Journal of Obstetrics and Gynecology
1950, vol. 60, page 1015.

Mme D..., âgée de 36 ans ; groupe sanguin Rh— ; 3 enfants ; 6 grossesses.

Antécédents obstétricaux :

1941) } grossesses normales.
1943) }
1944 mort-né érythroblastique.
1947 deux avortements précoces.

La dernière grossesse :

La date de l'accouchement probable 23 octobre 1948. Le 30 septembre au neuvième mois de la grossesse et dix semaines après la mort du fœtus in utero on prélève des échantillons de sang pour examen et bilan de coagulation : le TC est de 6' ; le caillot formé est de taille normal et stable après 24 h d'incubation à l'étuve.

Dix jours après cette observation la malade présente chez elle, quelques douleurs de travail et rapidement après elle expulse précipitamment un fœtus mort. Aussitôt après elle s'est mise à saigner d'une manière profuse durant les 20' nécessaires à son transport à l'hôpital.

A l'entrée l'examen physique montre une femme pâle, dans un shock sévère, le pouls à 100 et la tension artérielle à 70/40. On trouve sur les linges une quantité de sang liquide estimée à 1.200 cc et la coagulation est absente. Pas de purpura ni d'ecchymoses sur le corps. L'utérus paraît bien contracté et en dépit des ocytociques donnés du sang rouge et rutilant continue à s'échapper et ne coagule pas : le temps de saignement est de 3', le temps de coagulation est de 1'. Cependant le caillot formé commence à se fragmenter en 30' et se redissout complètement au bout d'une heure à la température de la pièce.

Une transfusion de sang Rh— est immédiatement pratiquée dès l'entrée. 1 litre de sang est donné durant la première demi-heure auquel on ajoute 500 mgr de vitamine C et 15 mgr de vitamine K. Malgré cela le sang reste incoagulable et la malade continue à saigner goutte à goutte.

L'examen du produit de conception révèle un macéré dans une poche intact, ce qui élimine toute rétention placentaire comme cause de l'hémorragie.

Durant les 4 h qui suivent l'admission de la malade celle-ci reçoit 3' gr de fibrinogène et 3 l de sang. La tension artérielle monte à 100/70, le pouls revient à 80 ; cependant le saignement vaginal persiste avec un utérus bien contracté mais l'hémorragie est en nette diminution depuis l'administration de fibrinogène.

Parce qu'elle continue à saigner la malade est examinée à nouveau en salle opératoire à la cinquième heure de son admission pendant que l'on prépare la laparotomie.

Rien n'est trouvé pour expliquer le saignement, mais le retrait de la main explorant la cavité utérine est suivie d'un flot de 500 cc de sang. On met une mèche serrée dans l'utérus mais la patiente saigne à travers la mèche. On pratique une hystérectomie subtotale en même temps on transfuse la malade avec 2 l de sang frais.

La malade supporte bien l'opération et ne montre plus par la suite aucune tendance hémorragique.

Du sang veineux prélevé immédiatement après l'opération coagule en 10'. Le caillot formé est de taille assez large et reste stable après 24 h d'observation. La recalcification du plasma produit un bon caillot de fibrine, indiquant la présence d'un fibrinogène suffisant. L'examen anatomopathologique de l'utérus est normal. Le lendemain de l'opération : GR 3.600.000 ; Hb 57 % ; prothrombine 100 % ; TS 2' 1/2.

L'hémoglobine descend à 38 % au cinquième jour de l'opération et la malade reçoit 1 litre de sang. Au onzième jour de l'opération le fibrinogène est à 2,10 gr % et 3 mois après la coagulation du sang et la valeur du fibrinogène sont normales.

OBSERVATION N° 2

Mme S..., âgée de 31 ans ; groupe sanguin Rh— ; 5 enfants ; 8 grossesses.

Antécédents obstétricaux :

Son passé obstétrical révèle que seul son premier enfant est vivant et en bonne santé.

Au moins trois des autres enfants sont connus pour avoir été érythroblastiques et morts nés.

La dernière grossesse :

Au cours du deuxième trimestre la grossesse se complique d'un taux croissant d'anticorps anti-Rh titrant 64. La mort du fœtus in utero survient durant le sixième mois de la grossesse. La patiente est hospitalisée un mois avant le terme pour saignement vaginal et des contractions utérines intermittentes depuis 5 heures. A l'entrée l'examen montre une patiente extrêmement anxieuse qui saigne modérément à chaque contraction utérine. TA 11,5/8 - pouls 80. Elle présente des ecchymoses multiples aux cuisses et aux jambes, l'utérus est mou et correspond à l'âge de la grossesse.

Le temps de coagulation est à 15' ; le caillot se fragmente 15' après sa formation laissant le sang complètement fluide. Le fibrinogène plasmatique est à 0,30 gr par litre. On ne peut déceler de fibrinolysine dans le sang circulant. Le taux d'antifibrinolysine est élevé. Les plaquettes sont à 150.000, la prothrombine à 50 %.

Cinq heures après l'entrée, la malade expulse un fœtus macéré en même temps qu'un ovisac complet. Cette expulsion est aussitôt suivie de 200 cc de sang non coagulé. L'utérus se contracte bien.

Une perfusion intra-veineuse de fibrinogène est mise en train au moment de la délivrance, et 3 gr seront donnés en 30'. Durant le premier quart d'heure, la malade perd encore 300 cc de sang incoagulable. Mais, à la fin de la perfusion de fibrinogène, un caillot apparaît à la vulve, et l'hémostase utérine est satisfaisante. Un échantillon de sang veineux prélevé à ce moment montre un caillot de taille normale, sans signe de redissolution après 24 h d'étuve. Le premier jour du post-partum : TC à 2 mn, fibrinogène à 2 gr, plaquettes à 150.000, prothrombine à 100 %.

La malade sort le huitième jour. Des examens ultérieurs ont montré une coagulation normale. Trois mois après, elle présente une hépatite que l'on pense avoir été provoquée par un virus ayant contaminé les solutions de fibrinogène.

OBSERVATION N° 3

Mme R..., âgée de 26 ans ; groupe sanguin Rh— ; 3 enfants ; 4 grossesses.

Antécédents obstétricaux :

Son passé obstétrical révèle deux enfants normaux, mais le troisième a présenté une érythroblastose dont il guérit.

La dernière grossesse :

Date probable de l'accouchement, 15 janvier 1950. Au sixième mois de la grossesse actuelle, le taux des anticorps anti-Rh atteint 256, et la mort intra-utérine survient à ce moment. Quatre mois auparavant, la malade avait brusquement grossi de 8 livres et demie, avait présenté une légère albuminurie et une pyurie transitoire, la tension restant normale. Après la mort fœtale, la malade perd 6 livres, et les anomalies urinaires disparaissent. Aucun autre symptôme jusqu'à l'apparition du travail.

Quelques jours après la mort du fœtus (au sixième mois), des examens de sang ont été pratiqués : TC à 8 mn, caillot normal en taille et stabilité ; fibrinogène à 3,13 gr par litre ; pas de fibrinolysine décelable, tests d'anticoagulants négatifs ; plaquettes à 323.000 ; prothrombine à 120 %.

Deux mois plus tard, lors d'une visite systématique, la malade dit se porter très bien, mais signale l'apparition d'ecchymoses spontanées. Le signe du lacet est négatif. Le TC est à 10', mais 5' plus tard, le sang est complètement fluide, sauf un micro-caillot à peine visible qui d'ailleurs reste stable après 48 h. Le fibrinogène plasmatique est à 0,50 gr par litre. Les tests de fibrinolyse sont négatifs. On découvre une augmentation de l'anti-fibrinolysine dans le plasma, mais aucun anticoagulant ne peut être décelé. A cause de la chute extrême du fibrinogène, une détermination valable de la prothrombine ne peut être faite avant l'addition d'une solution de fibrinogène au plasma. On trouve alors une prothrombine à 100 %. Les plaquettes sont à 200.000. Il est probable que cette malade est la première chez laquelle le diagnostic d'afibrinogénémie a été fait avant le début du travail, ou l'apparition d'hémorragies.

En raison de ces troubles, la malade est hospitalisée le jour même, malgré l'absence de tout malaise subjectif. Les tests hépatiques sont normaux, à l'exception d'une légère élévation de l'urobilinogène. L'étude de la coagulation est reprise et réaffirme la fibrinopénie.

Trente heures après l'entrée, la malade commence à saigner par le vagin. A ce moment on note que tous les points de ponction veineuse se sont mis à saigner spontanément. Le sang veineux coagule, mais le caillot est extrêmement réduit et se dissout complètement en 15'. Le fibrinogène est à 0,35 gr par litre, la prothrombine à 60 %. Quelques contractions utérines se produisent, accompagnées d'une petite perte de sang incoagulable.

On décide de donner du fibrinogène, la quantité nécessaire devant être déterminée par le comportement du sang veineux, donc par la formation et la stabilité du caillot.

Une solution de 2 gr de poudre de fibrinogène dans 300 cc de sérum glucosé à 5 % est perfusée en 20'. Dix minutes plus tard, on note un petit caillot stable ; le fibrinogène est à 0,80 gr par litre, la prothrombine demeure à 60 %. Une heure plus tard, on donne à nouveau 2 gr de fibrinogène. Dix minutes après, on observe un caillot bien meilleur, bien que sa taille reste très inférieure à celle d'un caillot normal. et qu'environ la moitié des globules rouges restent libres dans le sérum. Néanmoins, les points de ponction sur les bras ne suintent plus, et de petits caillots apparaissent à la vulve. Le

fibrinogène est à 1,40 gr par litre, la prothrombine à 60 %, il n'y a pas de fibrinolysine.

Environ une heure après la deuxième perfusion, le travail se déclenche. En prévision de la perte de sang, on donne 500 cc de sang frais et 500 cc de sang conservé. Le caillot de sang veineux apparaît maintenant normal en taille et en stabilité. Peu après, le fibrinogène est à 1,90 gr par litre, la prothrombine reste à 60 % en dépit de la transfusion de sang frais.

La malade continue son travail pendant 4 h, perdant environ 400 à 500 cc de sang à moitié coagulé. Expulsion d'un fœtus macéré, puis de membranes intactes. Le placenta présente de nombreux infarctus récents et anciens. La taille et la stabilité du caillot au moment de la délivrance sont satisfaisants. Cependant, immédiatement après, une hémorragie excessive se produit malgré un utérus bien contracté. Avec 2 gr de fibrinogène perfusés en 5', l'hémorragie s'arrête. Une demi-heure après la délivrance, le caillot est normal, le fibrinogène à 2,30 gr par litre, la prothrombine à 60 %. Au deuxième jour, fibrinogène à 3,06 gr par litre, prothrombine à 100 %, caillot normal. La malade est suivie pendant trois mois, la coagulation est normale aux examens successifs.

OBSERVATION N° 4

MM. PIGEAUD, REVOL et FAVRE-GILLY.

(Lyon Médical, 184, 333-339, 1951 et Revue d'Hématologie.)

Mme L..., âgée de 25 ans suivie par le Prof. Pigeaud et le Dr Garmier pour une quatrième grossesse, est entrée à la maternité de l'hôpital Edouard-Herriot le 16 janvier 1951.

Son histoire obstétricale consiste en :

Première grossesse normale suivie de l'accouchement normal d'une fille saine en 1946 (une hémorragie génitale survenue un mois plus tard a fait pratiquer une transfusion sanguine sans rechercher le groupe Rh).

Deuxième grossesse terminée en juin 1948, par l'expulsion à 8 mois et demi d'un fœtus mort in utero depuis deux jours.

Troisième grossesse normale, arrivée à terme en février 1950 mais l'enfant présente un ictère grave avec érythroblastose et guérit après une exsanguino-transfusion pratiquée par le Dr Revol qui constate que le père est Rh positif et la mère Rh— ; possédant alors dans son sérum des agglutinines anti-Rh au taux de 1/2. Cet accouchement a été suivi d'une hémorragie de la délivrance de moyenne importance, qui n'a pas nécessité de transfusion sanguine.

La dernière grossesse :

Elle fut menacée d'interruption au troisième mois (hémorragie avec caillot) à une époque où le taux d'agglutinines dans le sérum maternel était de 1/64 en milieu albumineux. Ces hémorragies du troisième mois ont cédé aux œstrogènes de synthèse.

Au sixième mois s'est produit la mort du fœtus in utero, coïncidant avec de l'albuminurie, alors que les anticorps incomplet étaient toujours présents dans le sérum maternel au taux de 1/64.

L'histoire hémorragique actuelle :

Commence au huitième mois de cette quatrième grossesse, et consiste uniquement en ecchymoses spontanées aux coudes et aux avant-bras. On est au début du mois de janvier 1951 ; le taux des agglutinines anti-Rh, qui ne dépasse pas 1 en milieu ordinaire atteint 1/2048 en milieu albumineux.

Un bilan sanguin est pratiqué le 17 janvier et montre un signe du lacet négatif, un temps de saignement normal et des plaquettes normales. Le temps de coagulation est également normal, de même que le taux de prothrombine ; quant au taux de fibrine il est trouvé discordant 2,30 à un examen, 0,4 à un nouvel examen le lendemain.

L'explication de cette discordance est fournie par le fait qu'il existe un très net phénomène de fibrinolyse, qui avait passé inaperçu le 17 janvier et est particulièrement étudié au laboratoire le 18 janvier, redissolution rapide du caillot, avec diminution du poids de fibrine à mesure que l'on s'éloigne du moment de la prise de sang.

La malade est alors mise en observation et l'on constate la persistance du phénomène de fibrinolyse aux examens pratiqués le 19 et 20 janvier, alors qu'il ne se constitue pourtant pas de nouvelles ecchymoses et qu'aucune hémorragie ne se manifeste.

Le 20 janvier 1951 on provoque l'accouchement par ponction amniotique ; le travail se déclenche le 24 janvier, aboutissant à l'expulsion en bloc d'un fœtus macéré et d'un placenta complet. Aussitôt après survient une hémorragie de la délivrance, de 750 cc sans caillot. Après une révision utérine, injection de post-hypophyse et compression pubo-manuelle, l'hémorragie s'arrête. Mais la malade est très pâle, sa tension artérielle est de 5. On la perfuse avec 500 cc de sang iso groupe B Rh. La tension remonte à 7. L'état général s'améliore. La malade paraît s'arrêter de saigner.

Deux heures plus tard : reprise d'hémorragies profuses avec phénomènes immédiats de shock, le sang est incoagulable. On fait un tamponnement vaginal et on perfuse à nouveau 500 cc de plasma, mais la malade meurt une heure plus tard dans un tableau de collapsus. Il n'a malheureusement pas été pratiqué de prise de sang au cours des dernières heures pour suivre le phénomène de fibrinolyse.

Etude Immuno-hématologique

(de février 1950 à janvier 1951)

Femme dont le groupe B Rh a été précisé en février 1950 à la suite de son troisième accouchement (enfant érythroblastique) et dont le mari est O Rh positif.

Elle présente alors dans son sérum des anticorps complets au taux de 1/2, les anticorps incomplets n'ont pas été recherchés à cette époque.

Puis le taux des anticorps anti-Rh, complets et incomplets est mesuré plusieurs fois au cours de la quatrième grossesse.

	Anticorps complets	Anticorps incomplets
Au troisième mois		
Menace d'interruption avec hémorragie	0	1/64
Au sixième mois		
Interruption avec mort du fœtus in utero	0	1/64
Au huitième mois		
Apparition d'ecchymoses spontanées	1	1/2048

Etude de la coagulation sanguine (à partir du 18 janvier 1951)

Nous avons étudié successivement le phénomène de la fibrinolyse sur sang complet de visu, puis sur le plasma par pesées successives de fibrine, enfin nous avons, selon les techniques de Christensen, mesuré l'activité fibrinolytique du sérum.

Etude de la coagulation du sang complet en tube. Le phénomène du micro-caillot secondaire

Du sang recueilli dans deux tubes de verre ordinaire de 1 cm de diamètre pour la mesure du temps de coagulation, selon la technique de Lee et White. Le sang se coagule dans des délais normaux :

- Temps de coagulation incipiens - 6 minutes.
- Temps de coagulation terminal - 13 minutes.

Après la prise en masse, qui se produit normalement, on assiste, 14' plus tard, soit 27' après la prise de sang, à un début de redissolution du caillot, qui se distingue nettement d'une rétraction par la forme du caillot, son absence d'adhérence aux parois et surtout le fait que ce n'est pas de sérum, mais du sang complet qui exsude du caillot. Cette redissolution se poursuit pendant 17' et son aboutissant est la formation d'un micro-caillot dont le volume, après s'être amoindri progressivement, ne se modifie plus 31' après la prise en masse du caillot, soit 44' après la prise de sang.

Ce phénomène du micro-caillot secondaire, retrouvé à trois examens différents, trois jours différents, paraît répondre à une fibrinolyse rapide.

Comparaison de la vitesse de la fibrinolyse du sang complet et du plasma recalcifié d'un sang citraté centrifugé.

La fibrinolyse du sang complet coagulé dans un tube de 1 cm de diamètre est rapide, atteignant 40 minutes au maximum.

La fibrinolyse du plasma coagulé par recalcification après centrifugation d'un sang citraté est beaucoup plus lente. Pour tenter d'expliquer ce phénomène, nous avons disposé une série de tubes, recevant :

- Tube N° 1 : du sang veineux appelé à coaguler directement.
- Tube N° 2 : du sang recueilli après passage dans un tube siliconé.

- Tube N° 3 : du sang après centrifugation dans un tube siliconé et nouveau brassage.
- Tube N° 4 : du plasma recueilli par décantation d'un sang centrifugé dans un tube siliconé.
- Tube N° 5 : du plasma recueilli par décantation d'un sang citraté centrifugé dans un tube ordinaire et recoagulé par adjonction d'un volume infime de thrombine.
- Tube N° 6 : du plasma recueilli par décantation d'un sang citraté centrifugé dans un tube ordinaire et recoagulé par recalcification avec le minimum de dilution.
- Tube N° 7 : du plasma recueilli par décantation d'un sang citraté centrifugé dans un tube ordinaire et recoagulé par recalcification et dilution importante.

La fibrinolyse est également rapide dans les tubes 1 et 2, elle est un peu plus lente dans le tube 3, elle est beaucoup plus lente dans les tubes 4, 5, 6 et 7.

La similitude de durée de la fibrinolyse dans les tubes 5, 6 et 7, tend à prouver que ni la dilution, ni la recalcification, ni l'usage de thrombine pour coaguler le plasma ne modifient la fibrinolyse.

La similitude des tubes 4 et 5, et celle des tubes 1 et 2 prouvent que n'interviennent ni l'usage du citrate de soude, ni celui du silicone. Une différence n'existe, nette, qu'entre les tubes 2 et 3, discrète qu'entre les tubes 3 et 4, ce qui tend à prouver que seules interviennent la centrifugation, et peut-être un peu aussi la séparation du plasma des globules qui paraissent l'une et l'autre retarder le processus fibrinolytique.

Etude de la fibrinolyse et de la fibrinogénolyse par des dosages pondéraux de la fibrine à différents moments

Du sang est prélevé sur du citrate de soude à 4 %. Après centrifugation, le plasma est réparti en 10 tubes, à raison de 2 cm³ par tube.

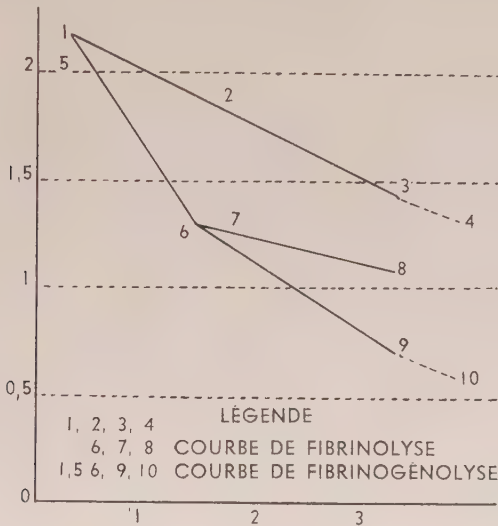
Un premier lot de 4 tubes est immédiatement recalcifié, soit 15 minutes après la prise de sang. Dans le tube N° 1, le caillot de fibrine est aussitôt essoré et pesé, dans le tube N° 2 il est essoré et pesé 1 h 30 min après la prise de sang ; dans le tube N° 3, 3 h 15 min après la prise de sang ; dans le tube N° 4, 18 h après la prise de sang. Les poids de fibrine sont décroissants, comme il est indiqué ci-dessous :

- Tube N° 1 : Fibrinogène - 2,15 par litre.
- Tube N° 2 : Fibrinogène - 1,85 par litre.
- Tube N° 3 : Fibrinogène - 1,40 par litre.
- Tube N° 4 : Fibrinogène - 0.

La courbe qui unit les poids de fibrine des tubes 1, 2, 3 et 4, exprime la fibrinolyse d'un caillot plasmatique obtenu après centrifugation d'un sang citraté et recalcification 15 minutes après la prise de sang.

Un deuxième lot, comportant uniquement le tube N° 5 est recalcifié 30 min après la prise de sang ; le caillot de fibrine est aussitôt essoré et pesé :

— Fibrinogène - 2,03 gr par litre,



Un troisième lot, comportant les tubes 6, 7 et 8 est coagulé et recalcifié 1 h 30 min après la prise de sang ; le caillot de fibrine est aussitôt essoré et pesé, dans le tube N° 6 ; il ne l'est que 15 min plus tard dans le tube N° 7 (1 h 45 min après la prise de sang), et que 105 min plus tard dans le tube N° 8 (3 h 15 min après la prise de sang).

- Tube N° 6 : Fibrinogène - 1,25.
- Tube N° 7 : Fibrinogène - 1,20.
- Tube N° 8 : Fibrinogène - 1,05.

La courbe qui unit les points correspondant aux poids de fibrine des tubes 6, 7 et 8 exprime la fibrinolysé d'un plasma obtenu à partir d'un sang citraté centrifugé, et recalcifié 1 h 30 min après la prise de sang. Sa pente est un peu plus faible que celle de la fibrinolysé du caillot plasmatique obtenu plus précocement (15 min après la prise de sang).

Un quatrième lot, comportant uniquement le tube N° 9 est recalcifié seulement 3 h 15 min après la prise de sang. Le caillot de fibrine est aussitôt essoré et pesé :

- Tube N° 9 : Fibrinogène - 0,70.

Un dernier lot comportant uniquement le tube N° 10 est recalcifié seulement 18 h après la prise de sang, et le caillot de fibrine aussitôt essoré et pesé :

- Tube N° 10 : Fibrinogène - 0,55.

La courbe unissant les points correspondant aux poids de fibrine des tubes

1, 5, 6, 9 et 10 exprime la courbe non plus de la fibrinolyse, mais de la fibrinogénolyse, au cours des heures qui suivent la prise de sang.

Cette fibrinogénolyse paraît plus rapide que la fibrinolyse au cours des 3 premières heures, si l'on en juge par la plus forte pente de la courbe.

Dosage de l'activité fibrinolytique du sérum

Nous avons recherché successivement l'activité fibrinolytique spontanée du sérum de la malade et l'activité fibrinolytique exaltée par la streptokinase sur un caillot standard de fibrine (fibrinogène standard plus thrombine standard) suivant la technique de Christensen. Dans ces conditions de mesure, nous avons pu constater une faible activité fibrinolytique spontanée du sérum : en 30 min, il amorce la lyse du caillot standard quand il est dilué au 1/2, mais devient inactif dilué au 1/4. Un sérum témoin se montre inactif même sans dilution.

En présence de streptokinase, la fibrinolyse après 30 min commence à 1/10 et finit à 1/320. Il y a donc un phénomène de zone avec absence de fibrinolyse dans les premiers tubes. Ce phénomène est vraisemblablement dû à la présence d'un inhibiteur de la fibrinolyse. Ce phénomène de zone se retrouve avec un sérum témoin, mais la zone est moins étendue : la fibrinolyse ne se lit que dans 2 tubes : commençant à se manifester à 1/40, elle finit à 1/80.

Dosage de l'activité fibrinolytique du sérum après adjonction de streptokinase

	1	1/10	1/20	1/40
Témoin	0	0	0	+
Sérum frais	0	+	+	+
Sérum de 6 heures	0	+	+	+
Sérum de 48 heures . . .	0	+	+	+
	1/80	1/160	1/320	1/640
Témoin	+	0	0	0
Sérum frais	+	+	+	0
Sérum de 6 heures	+	+	+	0
Sérum de 48 heures . . .	+	+	+	0

Le sérum recueilli depuis 48 h et conservé à la glacière paraît aussi puissant que le sérum frais.

Puisque la fibrinolyse se termine à 1/320 dans le sérum de la malade, et seulement 1/80 dans le sérum témoin, il semble bien qu'il se soit produit une augmentation de puissance de l'enzyme fibrinolytique. A l'inverse, puisque la fibrinolyse commence à 1/40 avec le sérum témoin, et déjà à 1/10 avec le sérum de la malade, il semble bien que l'inhibiteur de la fibrinolyse ait diminué.

En somme l'activité fibrinolytique est certainement exagérée dans le sérum

de notre malade. Cette exagération semble due surtout à l'augmentation de l'enzyme fibrinolytique (ou plasminogène) mais peut-être aussi à la diminution de son inhibiteur. Le sérum gardé à la glacière pendant 48 heures, paraît aussi actif à cet égard que le sérum frais.

OBSERVATION N° 5

MM. Oscar RATNOFF, Carl LAUSTER, John SHOLL, Myron SHILLING.
American Journal of Medecin, 1952, 13 : 111.

Mme S..., âgée de 35 ans, est admise à l'hôpital le 27 septembre 1951 pour purpura apparu depuis quelques jours. Elle est Rh négatif, et son mari Rh positif.

Antécédents obstétricaux :

3 grossesses en 1946, 1947 et 1949 se sont terminées par la naissance d'enfants Rh positif. A la naissance du second une délivrance artificielle a été pratiquée en raison d'un placenta accreta, l'urérus restant mou et flasque, une hémorragie de 800 cc s'est produite et a motivé une transfusion de 500 cc de sang Rh positif par erreur ; à la troisième naissance un nouveau placenta accreta a motivé une délivrance artificielle non suivie d'hémorragie.

La dernière grossesse :

Dernières règles le 17 janvier 1951, accouchement prévu le 24 octobre 1951. Disparition des mouvements fœtaux le 31 juillet. Au huitième mois, le 12 septembre, la malade se réveille la bouche pleine de sang. 15 jours plus tard, le 26 septembre, apparition des ecchymoses multiples, principalement sur les bras et les jambes ; on note de l'œdème des chevilles puis des épistaxis et la malade est hospitalisée le 27 septembre.

A l'examen la taille de l'utérus correspond à une grossesse de 6 mois ; les bruits cardiaques du fœtus ne sont pas perçus ; une radiographie fœtale montre un fœtus de 5 à 6 mois. On trouve 4.300.000 GR ; Hémoglobine - 14 gr % ; Hématocrite : 39 % ; 9.600 GB (75 P.N., 6 P.E., 2 P.B., 15 L., 3 M.) 382.000 plaquettes ; signe du lacet négatif ; T.S. - 2'45" T.C. - 17" ; rétractilité rapide du caillot ; Prothrombine - 72 % ; taux d'acide ascorbique normal ; protéines normales (albumine : 50 gr %, globuline 25 %) ; tests de floculations hépatiques normaux (céphaline-cholestérol, Mac Lagan, index ictérique).

La recherche d'anticorps anti-Rhésus montre des traces en milieu salin, mais un taux de 1/16 du 30 juillet au 7 octobre, de 1/32 du 30 octobre au 7 novembre, et de 1/64 à partir du 15 novembre, en milieu albumineux, ou en présence d'hématies trypsinisées ; le test de Coombes indirect est positif à chaque examen.

La malade est gardée en observation, les ecchymoses disparaissent avec le repos au lit, mais des épistaxis et des gingivorragies se produisent.

Après deux semaines d'observation le col reste toujours long et fermé, et le 7 novembre une hystérectomie supracervicale est pratiquée ; l'utérus con-

tient un fœtus mâle macéré de 30 cm de long avec un sac ovulaire intact ; le placenta est adhérent à la face postérieure ; histologiquement les sinus veineux de l'endomètre et du myomètre sont congestionnés et par endroit contiennent des thrombi organisés ; le placenta est largement nécrosé, avec par endroits des dépôts calciques. Par endroits existent des zones d'infarctus ischémique avec dépôts de fibrine entre les villosités.

Suites opératoires simples ; pas d'hémorragies ; la malade quitte l'hôpital le 17 novembre.

Etude de la coagulation

Le 6 octobre, 3 semaines après la première hémorragie le temps de coagulation est normal, mais une heure après la coagulation, le sang du tube coagulé est redevenu fluide ou ne présente plus qu'un micro-caillot. Le taux de fibrinogène est abaissé à 0,91 gr par litre. Un mélange à volume égal du plasma déplaqué de la malade et d'un plasma déplaqué témoin donne un caillot normal, qui se forme dans des délais normaux, ce qui élimine un anticoagulant circulant. La précipitation du fibrinogène par le sulfate d'ammonium indique un taux abaissé de 1 gr 10 par litre. L'électrophorèse du plasma confirme l'hypofibrinogénémie dont le taux peut être calculé à 0,8 gr par litre.

Après une perfusion de 1 gr de fibrinogène dissout dans 300 cc de sérum glucosé on constate que le fibrinogène injecté disparaît du sang circulant en moins de 5 heures. (Alors que chez un sujet afibrinogénémique congénital la durée de vie est de plusieurs jours). Le micro-caillot qui apparaît chez la malade ne se lyse plus en 24 heures ; il n'y a pas d'activité fibrinolytique du plasma de la malade sur un caillot standard de thrombine et de fibrinogène bovin. Le temps de Quick de la malade est légèrement allongé, même si l'on rajoute du fibrinogène, ce qui prouve un déficit de prothrombine ou d'un de ses cofacteurs.

A différents examens qui suivent, le temps de coagulation est retrouvé normal ; mais il persiste un micro-caillot ; une légère hypoprothrombinémie persiste ; il n'y a toujours pas d'activité lytique vis-à-vis d'un caillot standard.

Avant l'hystérectomie on perfuse 2,5 gr de fibrinogène dans 600 cc de sérum glucosé ; l'hémostase opératoire se fait sans difficulté ; immédiatement après l'intervention le taux de fibrinogène est de 2 gr par litre. On complète seulement par une transfusion de 500 cc de sang complet ; on trouve un temps de coagulation paradoxalement allongé trois jours après l'opération, mais le bilan de coagulation est normal le sixième jour et la malade quitte l'hôpital le septième jour.

OBSERVATION N° 6

MM. REID, WEINER, ROBY et DIAMOND

American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1953, vol. 66, page 500

Mme A. M..., âgée de 26 ans : groupe sanguin Rh— ; 1 enfant et 3 grossesses.

Antécédents obstétricaux :

Première grossesse n'arrive pas à terme, enfant vivant.

Deuxième grossesse se termine par l'expulsion d'un enfant mort-né et une iso-immunisation maternelle anti-Rh élevée.

La dernière grossesse :

Reste normale pendant les 22 premières semaines malgré le taux élevé des anticorps anti-Rh à 1/128.

Au cours de la vingt-troisième semaines les mouvements fœtaux disparaissent ainsi que les battements du cœur fœtal. A la suite l'utérus diminue de taille et la patiente présente plusieurs épisodes d'écoulements vaginaux bruns.

La malade entre à l'hôpital au cours de sa trente et unième semaine de grossesse avec une hémorragie vaginale. Après un travail de deux heures, la patiente accouche d'un fœtus très macéré avec membranes et placenta intacts. Une hémorragie vaginale profuse s'ensuit. Le diagnostic d'afibrinogénémie est retenu car le test du temps de coagulation en tube a montré un micro-caillot. Une hémorragie excessive persiste en dépit d'un utérus ferme et des transfusions.

Deux grammes et demi de fibrinogène sont perfusés et l'hémorragie est arrêtée d'une manière rapide et spectaculaire.

Le test du temps de coagulation montre maintenant un grand caillot stable ; les suites sont simples.

OBSERVATION N° 7

Mme S..., groupe sanguin Rh— ; 3 enfants vivants et 4 grossesses.

Antécédents obstétricaux :

Les trois premières grossesses étaient normales ; cependant on retient lors de son dernier accouchement un placenta adhérent qui provoque une hémorragie nécessitant une transfusion ; le sang donné est Rh positif d'où provient apparemment la sensibilisation.

La dernière grossesse :

La grossesse actuelle se développe normalement jusqu'au sixième mois. A partir de cette date les battements cardiaques du fœtus disparaissent et l'utérus ne se développe plus. Le taux d'anticorps anti-Rh oscille entre 1/16 et 1/64.

Durant le huitième mois de la grossesse et 8 semaines après la mort du fœtus in utero la patiente se réveille un matin avec la bouche pleine de sang. Peu de temps après apparaissent des ecchymoses multiples au niveau des membres supérieurs et inférieurs.

La malade entre à l'hôpital où on fait des examens sanguins complets et répétés durant les 4 semaines suivantes. Ces examens sont normaux sauf une

concentration abaissée en fibrinogène de 0,90 gr‰. On exclut un anticoagulant et un trouble de la transformation du fibrinogène en fibrine ; le taux d'activité prothrombinique est de 72 %. Plusieurs essais pour prouver l'existence d'un enzyme protéolytique restent sans succès. Le fibrinogène administré est rapidement utilisé ou disparaît du plasma. Le taux des protéines sériques totales et de l'acide ascorbique du plasma est normal. Les tests de floculation hépatique (céphaline-cholestérol et thymol turbidité) sont normaux. La concentration en fibrinogène oscille pendant l'hospitalisation entre 0,95 gr et 1 gr‰.

Finalemeut à deux semaines de la date probable de l'accouchement et 12 semaines après la disparition des battements cardiaques fœtaux une hystérectomie supracervicale est pratiquée. Avant et durant l'intervention 5 gr de fibrinogène sont perfusés et on ne rencontre aucune difficulté d'hémostase.

Immédiatement après l'intervention la concentration de fibrinogène est de 2,08 gr‰ quoique durant de nombreuses semaines une hypofibrinogénémie ait existé.

Les prélèvements de l'utérus révèlent l'existence d'un placenta accreta associé à des signes de nécrose tissulaire. Les suites opératoires sont simples et la concentration de fibrinogène reste à des taux normaux dans la suite.

OBSERVATION N° 8

Mme R. T..., âgée de 23 ans ; groupe sanguin ORh— ; 3 enfants vivants et 4 grossesses.

Antécédents obstétricaux :

Les deux premières grossesses sont normales. La troisième grossesse s'est compliquée d'une iso-immunisation anti-Rh de 1/256 ; et elle accouche d'un enfant érythroblastique qui va bien après une exsanguino-transfusion.

La dernière grossesse :

L'examen prénatal à la visite du cinquième mois montre une grossesse normale. La taille de l'utérus correspond à l'âge de la grossesse et on entend les battements cardiaques fœtaux.

A la visite du septième mois la malade déclare qu'elle n'a plus ressenti les mouvements fœtaux depuis une semaine. L'utérus n'a pas changé de taille et on retrouve la taille constatée au cinquième mois. Les battements cardiaques fœtaux sont absents. Un prélèvement sanguin est pratiqué ce jour là et il coagule immédiatement ; le caillot persiste bien formé avec une rétraction normale. Le sang est prélevé à des intervalles de quatre jours et chaque fois on observe une formation normale du caillot.

La malade est admise à l'hôpital après 31 semaines de grossesse pour un début de travail avec une légère hémorragie vaginale. On prélève à ce moment du sang veineux maternel qui montre un temps normal de coagulation, mais une demi-heure après le prélèvement le sang est redevenu fluide.

Aussi dans la demi-heure la patiente perd 500 cc de sang fluide et montre des signes de début de shock.

En attendant l'arrivée d'un sang frais de donneur on lui administre immédiatement du sang compatible oRh— procuré à la banque de sang.

Une heure après le début du travail la patiente expulse le placenta et le sac intact ; le fœtus est macéré et pèse 170 gr, il n'y a aucun signe de décollement prématuré.

L'hémorragie persiste malgré les ocytociques, et le sang qui arrive dans le vagin commence à coaguler. La patiente est soutenue par trois transfusions de 500 cc de sang de groupe oRh— et par des perfusions saline IV, durant les quelques heures suivantes en attendant qu'on procure le fibrinogène. Durant cette période la patiente est en collapsus périphérique avec une tension artérielle à 7-8/4 ; on remarque, à l'application d'un garrot, que tous les points de piqûres cutanées antérieures saignent de façon considérable.

Quand deux grammes et demi de fibrinogène sont perfusés rapidement, en 15', il y eut moins de saignement et une amélioration est notée de la pression sanguine. Aussitôt que deux grammes et demi de fibrinogène sont de nouveau administrés l'hémorragie vaginale cesse. Un échantillon de sang veineux produit un caillot stable. A partir de ce moment la patiente ne présente aucune difficulté et quitte l'hôpital 5 jours après l'accouchement.

OBSERVATION N° 9

N° 1244. Age, 28 ans ; groupe sanguin Rh— ; 1 enfant vivant et 4 grossesses.

Antécédents obstétricaux :

Le premier enfant est né par opération césarienne pour inertie utérine.

La seconde grossesse est ectopique au niveau de la trompe droite. Pendant l'opération elle reçoit une transfusion du sang de son mari qui est Rh positif.

Sa troisième grossesse s'est terminée par un accouchement par les voies naturelles d'un enfant macéré à terme.

La dernière grossesse :

La patiente est vue la première fois à la vingt-deuxième semaine de sa grossesse. Son examen prénatal est normal et la taille de l'utérus correspond à l'âge de la grossesse.

Deux semaines plus tard la patiente ne sent plus les mouvements fœtaux. A l'examen les bruits cardiaques fœtaux ne sont plus perçus. Le taux des anticorps anti-Rh est de 1/1024.

Quatre semaines plus tard, à la vingt-neuvième semaine de grossesse, elle est admise pour examen : le temps de coagulation est de 3' et le caillot est stable ; le taux de prothrombine est de 100 % de la normale, la TA 9,5/6 ;

absence d'albumine dans les urines. Elle quitte l'hôpital en bonnes conditions après 3 jours d'hospitalisation.

Durant la trentième semaine de grossesse la patiente remarque pour la première fois des œdèmes des extrémités, des maux de tête et une épisode d'hémoptysie. Elle rentre à l'hôpital pour une prise rapide de poids. La TA 15/8,5 ; trace d'albumine dans les urines ; légers œdèmes des extrémités. L'utérus a la taille d'une grossesse de 6 mois et le col est long, épais et ferme. Trois prélèvements sanguins sont pratiqués et montrent une prompte formation de caillot. Cependant ces caillots sont petits et se désintègrent après une heure d'incubation. Le signe du lacet est positif ; le temps de saignement est de 8' ; le taux de prothrombine est de 25 % de la normale ; il y a 126.000 plaquettes, le fibrinogène plasmatique est de 0,5 gr % et on n'a pas pu démontrer une activité fibrinolytique.

Au troisième jour de cette seconde hospitalisation, la patiente note pour la première fois une petite hémorragie vaginale ; elle développe aussi de larges hématomes au niveau des piqûres d'aiguilles. Parce que le travail ne se déclenche pas, on décide de terminer la grossesse par une hystérotomie pour les raisons suivantes : 1) col fermé ; 2) prééclampsie ; 3) césarienne antérieure.

A 21 h, 1 gramme de fibrinogène est perfusé et une quantité similaire à 22 h. Une prise de sang veineux à 23 h montre une complète coagulation en 3' mais à la fin d'une heure d'incubation à 37° la fragmentation du caillot est observée. A 1 h du matin, le jour suivant, un troisième gramme de fibrinogène est administré ; à 1 h 15', 500 cc de sang frais sont donnés et à 1 h 20' du matin une hystérotomie classique sous anesthésie générale au cyclopropane éther est pratiquée sans difficultés. On retire un macéré de 800 gr. On ne trouve pas de signes évidents de décollement prématuré. De surprenants petits saignements se produisent durant l'opération. La pression sanguine immédiatement après l'opération est de 11,8/6,8. A la fin de l'opération l'anesthésiste remarque que la respiration de la malade est laborieuse et du sang apparaît dans les narines et la bouche. De même on remarque environ 600 cc de sang coagulé sur la table opératoire représentant une hémorragie vaginale durant l'opération. A 2 h 30' un quatrième gramme de fibrinogène est donné en même temps que 500 cc de sang frais.

A 3 h 30' quand la patiente semble sortir de l'effet de l'anesthésie elle s'arrête de respirer, se cyanose et la TA est imprenable. On pratique une intubation trachéale et une quantité modérée de sang est aspirée du tractus respiratoire. On donne de l'oxygène continu, plus un litre de sang frais durant l'heure suivante. La TA remonte à 9/6. Cependant la respiration redevient irrégulière et la malade meurt.

L'autopsie rapide faite 6 heures après la mort montre un œdème et une hémorragie pulmonaire, il y a aussi des hémorragies périnéales et 150 cc de sang approximativement dans la cavité utérine. On n'a pas constaté une hémorragie cérébrale évidente ni dans la vessie ni dans l'intestin et la cavité abdominale.

OBSERVATION N° 10

PECKHAN et MIDDLEBROCK

American Journal of obstetrics and Gynecology,
1953, vol. 65, N° 1, p. 644-650.

Mme J. H..., âgée de 21 ans, O Rh—.

Antécédents personnels :

A l'âge de 9 ans, elle reçoit une transfusion sanguine de groupe rhésus non précisé.

Antécédents obstétricaux :

1 enfant vivant.

Première grossesse se termine par la naissance d'un enfant vivant. Le test de Coombs direct étant positif, l'enfant subit une exsanguino-transfusion. Il va bien.

La dernière grossesse :

Accouchement probable 18 octobre 1951. A deux mois de grossesse le taux des anticorps est élevé : 1/256 ; à 7 mois de grossesse, le 24 juillet, la mort foetale survient. Elle est confirmée le 20 août par une radiographie fœtale. Le 8 septembre, environ 6 semaines après la mort foetale, la patiente entre à l'hôpital pour une hémorragie vaginale profuse. L'hémorragie est trop importante, on installe immédiatement une transfusions sanguine. Une heure et demie après son admission la malade expulse un fœtus macéré de 28 cm de long et pesant 500 gr, le placenta immédiatement expulsé est complet. A partir de ce moment la malade commence une hémorragie incœrceble de la délivrance malgré une bonne contraction utérine et en dépit des ocytociques administrés, le temps de coagulation est entre 5 et 10 minutes, mais après une demi-heure d'incubation le caillot se redissout complètement, 1,5 l de sang isogroupe est transfusé immédiatement, puis 2 l de sang frais.

Ce n'est que le lendemain que l'hémorragie s'est arrêtée, elle a duré 9 heures. Le caillot reste complètement liquéfié en incubateur et continue à l'être 18 heures après la délivrance. Une légère liquéfaction du caillot persiste en incubateur 36 heures après la délivrance. L'hématocrite est retrouvé à 40 après 6 semaines.

OBSERVATION N° 11

Mme S..., âgée de 28 ans. Rh—.

Antécédents obstétricaux :

2 enfants vivants.

Première grossesse normale 1942, enfant né à terme vivant et indemne.

Deuxième grossesse 1943, enfant né vivant, meurt au troisième jour d'érythroblastose.

En 1944, le groupe sanguin du mari est O Rh+ hétérozygote.

Troisième grosse 1944, légère augmentation des anticorps anti-Rhésus au dernier mois. Accouchement prématuré provoqué. L'enfant présente une maladie hémolytique, il est sauvé par une exsanguino-transfusion.

Quatrième grossesse commence en février 1946, en juillet apparition des anticorps anti-Rhésus par hyperimmunisation, le taux est à 1/64. Un contrôle du mari montre qu'il est homozygote probable. En octobre les anticorps diminuent et elle accouche en novembre d'un fœtus mort-né. Un mois après les anticorps tombent au taux de 1/16.

Cinquième grossesse en 1947, se termine par un avortement.

La dernière grossesse :

Dernières règles : fin novembre 1947. Accouchement probable : début septembre.

Depuis le mois de Mai (sixième mois), elle n'a plus senti les mouvements fœtaux. Le 31 août, 15 semaines après la mort fœtale, elle est hospitalisée pour hématurie, en même temps elle présente des ecchymoses multiples au niveau des extrémités. Elle entre en travail 3 jours après son hospitalisation et elle expulse un fœtus macéré avec placenta et membranes au complet. L'âge du fœtus est estimé à 5 mois 1/2 et la durée de la rétention à 3 mois 1/2. La patiente présente une hémorragie incoercible et se choque rapidement. La TA : 8/5. On installe une transfusion de 500 cc de sang total oRh—. Une révision utérine est pratiquée, qui se révèle négative. De nouveau on injecte des ocytociques et on installe une deuxième transfusion sanguine. Un tamponnement utéro vaginal est resté sans effet, le sang épanché traverse le tamponnement une demi-heure après. La malade se choque de nouveau, on installe une troisième transfusion, mais l'hémorragie ne s'arrêtant pas on pratique une hystérectomie supravaginale. Au cours de l'intervention deux transfusions de sang sont pratiquées. L'opération dure 45' et la malade se rétablit immédiatement après de son shock et l'hémorragie s'arrête. La convalescence est rapide mais l'évolution est subfébrile.

Les examens immuno-hématologiques :

Les anticorps anti-Rhésus sont légèrement positifs mais leur taux n'a pas été déterminé. La fragilité globulaire est normale. Le test au bleu de toluidine est négatif pour une hyperhéparinisation. Les protéines totales sont à 64 % : Albumine 38 %, Globuline 26 % et le rapport A/G : 1,4.

Du sang pris le 3 septembre, jour de l'accouchement de l'hémorragie et de l'intervention, ce sang coagule au bout de 3', mais le caillot se redissant au bout de 10' et il persiste un micro-caillot mou. Le taux de prothrombine est entre 60 et 80 %, le nombre des plaquettes est diminué.

Le 4 septembre, un jour après l'opération, la prothrombine est à 100 % et le caillot qui se forme en tube est large et ferme.

OBSERVATION N° 12

Mme M..., âgée de 26 ans, Rh—, Mari Rh+.

Antécédents obstétricaux :

1 enfant vivants :

Première grossesse 1946. Accouchement normal à terme, enfant indemne Rh+.

Deuxième grossesse 1949. Accouchement à terme d'un mort-né. Le taux des anticorps anti-Rhésus est très élevé.

La dernière grossesse :

Dernières règles : 4 décembre 1951. Accouchement probable : 14 septembre 1952.

Elle présente le 6 février à 2 mois de grossesse, quelques taches ecchymotiques. La sérologie est négative et elle ne présente ni sucre ni albumine dans les urines. L'examen physique est normal.

Un examen immuno-hématologique est pratiqué et montre qu'elle est de groupe ARh— et le taux des anticorps anti-Rhésus oscille entre 1/64 et 1/128, le mari est ARh+ homozygote.

Le 30 avril l'enfant est vivant ; le 12 mai la patiente cesse de sentir les mouvements fœtaux et le 26 mai les bruits du cœur disparaissent. Le 2 juin elle est hospitalisée pour un faux travail, elle rentre chez elle le lendemain.

Le 12 juillet, deux mois après la mort fœtale, elle rente en travail et expulse à l'hôpital un fœtus macéré avec un placenta et des membranes complets. Une injection intraveineuse d'ergotine est immédiatement pratiquée après l'accouchement.

Elle présente une hémorragie profuse immédiatement après la délivrance. Le sang qui s'épanche à la vulve est incoagulable. Deux tubes de sang veineux sont prélevés et placés en incubateur à 37°. Ils sont examinés à 20', 30', 40' et 60' ; il y a formation d'un micro-caillot qui n'adhère pas aux parois et qui tombe au fond du tube. Ce caillot est mou.

On installe une transfusion de 500 cc de sang isogroupe et une perfusion de 500 cc de sérum salé et on injecte par la voie intramusculaire de l'ergotine. Mais l'hémorragie ne s'arrête pas malgré une bonne contraction utérine. Après avoir recherché le taux de fibrinogène, on injecte deux grammes de cette substance en 10' et 500 cc de sérum salé isotonique. Le temps de thrombine montre un petit caillot mou en 19" alors que le témoin montre un caillot ferme et large en 13". Le taux de prothrombine est à 70.%. Le taux des anticorps anti-Rhésus est de 1/128. On installe de nouveau une perfusion de fibrinogène et une transfusion de 500 cc de sang isogroupe. L'hémorragie cesse d'une manière spectaculaire après la deuxième perfusion de fibrinogène. La perte sanguine totale est estimée à 1,5 l ; la tension artérielle de la patiente n'a pas descendu au-dessous de 9,5/6 et la malade n'a pas été choquée.

9 heures après l'accouchement la malade s'améliore et ne montre plus aucune hémorragie. 6 semaines après elle est complètement normale.

OBSERVATION N° 13

C.P. HODGKINSON, M.D. ; R.R. MARGULIS, M.D. ;
and J.H. LUZARDE, M.D. ; DETRAIT

The Journal of American medical association,
1954, vol. 154, page 557.

Mme A..., âgée de 26 ans ; groupe sanguin ORh— (cde). Groupe mari Rh+ (CDE).

Antécédents obstétricaux :

Première grossesse, enfant meurt 24 h après la naissance à terme de maladie hémolytique (la mère ayant reçu du sang paternel à l'âge de 9 ans).

Deuxième grossesse se termine par la naissance d'un enfant vivant.

La dernière grossesse :

La patiente est admise à l'hôpital le 15 novembre 1952 au septième mois de la grossesse ; le fœtus est déjà mort depuis 8 semaines. En septembre 1952 le test de Coombes indirecte était très positif et le taux des anticorps anti-Rhésus était de 1/64 en milieu albumineux.

Depuis une semaine la malade saigne des gencives.

A l'entrée légères contractions utérines de 30" toutes les 7' à 10' ; gingivorragies, le TC est de 9', le TS est de 4' 40" ; les plaquettes sont au nombre de 156.0000.

A 13 h 50' l'accouchement se fait spontanément, le fœtus est très macéré. La gingivorragie est profuse.

A 14 h l'utérus est bien contracté mais une hémorragie vaginale se produit et se prolonge constituée de sang incoagulable. Le taux de fibrinogène est nul ; TS est de 5' ; il y a 48.000 plaquettes ; alors 10 cc de gluconate de calcium à 10 % sont injectés par voie IV.

A 14 h 17' le taux de fibrinogène est à 0,58 gr par litre, le taux de prothrombine à 56 %. **Un caillot mou se forme en 17' dans le tube-test et se redissout complètement 10' après.**

A 14 h 30' le caillot se forme en 25' et lyse en 10', la rétraction du caillot est nulle ; le taux de fibrinogène est de 0,74 gr par litre.

A 14 h 40', un demi litre de sang frais est transfusé et à 14 h 50' elle reçoit 50 mgr de sulfate de protamine par voie IV ; une autre transfusion d'un demi litre de sang est donnée et en même temps 25 mgr de corticoïde par la voie IM ; et 10 mgr par voie IV.

A 16 h un caillot apparaît dans le sang vaginal et la gingivorragie cesse brusquement. Le taux de fibrinogène est à 0,87 gr par litre ; le TC est de 10' ; le caillot est ferme et montre une certaine rétraction et lyse en 20' il y a 82.000 plaquettes et le taux d'accélérine est de 3 unités (par la méthode de Ware et Seegers). Le temps de prothrombine (par la méthode en deux temps de Warner Brinkhouse et Smith) est de 276 unités.

A 16 h 55' le TC est de 10' et la rétraction du caillot est bonne. Le caillot est partiellement redissout au bout de 30' et à 75 % au bout de 24 h ; le taux de fibrinogène est de 1,10 gr par litre, et le taux de prothrombine de 100 %.

A 18 h les hémorragies vaginales ont cessé ; le fibrinogène est à 2 gr par litre, la prothrombine à 100 % et l'accélélerine à 10 unités.

Quand la malade a quitté l'hôpital au septième jour après l'accouchement le fibrinogène est de 2,10 gr par litre et les plaquettes au nombre de 256.000.

OBSERVATION N° 14

Les mêmes auteurs rapportent une observation datant de 1947 d'une patiente vue pour sa quatrième grossesse. Elle est ORh—, son mari est Rh+. Les deux premières grossesses donnent lieu à deux enfants vivants. La troisième grossesse donne un enfant mort-né.

La grossesse actuelle :

DR 29 décembre 1946.

AP 5 octobre 1947.

Le diagnostic de fœtus mort in utero est fait au cinquième mois. Echec de plusieurs tentatives de provoquer l'accouchement par les ocytociques. Le travail survient spontanément au septième mois. On use d'ocytociques pendant le travail. La patiente accouche d'un enfant macéré. Une hémorragie vaginale profuse s'ensuit et le sang ne coagule pas. On place un tamponnement vaginal et 4 l de sang complet et 1,500 l de plasma sont perfusés en 6 h. La patiente meurt au quatrième jour d'une insuffisance rénale.

OBSERVATION N° 15

PRITCHARD J.A. ; RATNOFF O.D. ;

Surgery Gynecology and Obstetrics, 1955, p. 467.

Mme J..., Rh—.

Antécédents obstétricaux :

4 enfants vivants.

Gingivorragies au moment de ses grossesses.

La dernière grossesse :

Découverte d'une iso-immunisation anti-Rh.

La mort du fœtus in utero survient à la trente et unième semaine de la gestation. Avant la mort fœtale et jusqu'à l'installation du travail, la patiente ne présente aucun symptôme excepté des gingivorragies modérées pen-

dant les neuf dernières semaines. Des gingivorragies sont notées durant ces grossesses précédentes.

À partir de la troisième semaine suivant la mort fœtale, on pratique un bilan sanguin toutes les semaines. On constate d'après ces examens qu'une chute du taux de fibrinogène reste modérée jusqu'à la septième semaine après la mort fœtale, mais cette chute présente une accentuation durant les deux dernières semaines et à la neuvième semaine ce taux n'est que de 1,16 gr ‰. Pendant cette dernière semaine le nombre des plaquettes paraît légèrement bas mais non inquiétant. Le temps de coagulation du sang dans un tube normal et siliconé reste normal, comme l'activité fibrinolytique du plasma.

La patiente rentre à l'hôpital après avoir trouvé un taux de fibrinogène à 1,16 ‰. Le fibrinogène qu'on lui injecte disparaît rapidement de la circulation.

Le travail se déclenche spontanément. Elle présente une légère inertie utérine après la rupture artificielle des membranes, corrigée par une perfusion d'ocytociques. Elle présente une hémorragie vaginale modérée au cours du travail. 3 heures après le début de la perfusion elle expulse un fœtus macéré. 6 minutes après l'accouchement et 1 minute après la délivrance, le taux du fibrinogène plasmatique est à 1,04 ‰ ; 6' après la délivrance le nombre des plaquettes est à 172.000 ; le temps de lyse du caillot avant le travail n'a jamais été inférieur à 2 jours, il est à 12 heures dans le sang pris immédiatement après l'accouchement. On garde la perfusion d'ocytocique pendant 6 heures après l'accouchement. L'utérus est bien contracté.

Une heure après la délivrance le taux de fibrinogène est à 1,13 gr ‰ et le temps de lyse du caillot est à 12 heures. 4 h 1/2 et 13 h 1/2 après la délivrance le taux de fibrinogène plasmatique est respectivement à 1,35 gr ‰ et 1,56 gr ‰.

Le temps de lyse du caillot est retourné à ce qu'il était avant l'accouchement en moins de 4 h 1/2 après la délivrance, 4 jours après l'accouchement le taux de fibrinogène est à 2,72 gr ‰.

OBSERVATION N° 16

Mme C... (U.H. N° 630870). Groupe sanguin Rh—.

Antécédents obstétricaux :

4 enfants vivants, 5 grossesses.

La dernière grossesse :

Sans anticorps anti-Rh.

Disparition des mouvements fœtaux à la vingt-sixième semaine de la gestation. Trois semaines après on a commencé une série d'études de la concentration du fibrinogène plasmatique. Durant les premières 5 semaines 1/2 il y a eu une diminution progressive insensiblement linéaire d'un chiffre initial de 2,55 gr ‰ à un chiffre 1,18 gr ‰. La patiente reste asymptomatique

et aucun autre examen de laboratoire ne suggère une évidente possibilité d'hémorragie. Le nombre des plaquettes est à 172.000 et le temps de lyse du caillot est normal. Deux grammes de fibrinogène sont donnés en intra-veineux et la concentration du fibrinogène plasmatique est étudiée à plusieurs reprises. En moins de 72 heures la concentration du fibrinogène circulant est retournée à sa valeur avant l'injection. Devant l'échec d'un déclenchement du travail avec la pitocyne, 3 gr 5 de fibrinogène furent administrés juste avant l'hystérotomie. Cette procédure est suivie immédiatement de la restauration de la concentration normale du fibrinogène plasmatique. Un large hématome de la paroi abdominale à l'endroit de l'incision complique les suites opératoires, mais après avoir drainé, la suite était simple.

OBSERVATION N° 17

Mme A. K... (U.H. N° 673-977). Groupe sanguin Rh—.

Antécédents obstétricaux :

- 1 enfant vivant.
- 2 césariennes.

La dernière grossesse :

Présente une iso-immunisation Rh.

Les mouvements fœtaux ont cessé au bout de la vingt et unième semaine de grossesse. Excepté le manque des mouvements fœtaux la patiente reste asymptomatique durant les 8 semaines suivantes.

A ce moment une étude initiale du mécanisme de l'hémostase fut pratiquée. La concentration du fibrinogène dans le plasma est à 0,86 gr ‰. Le temps de lyse du caillot du plasma récalcifié est de deux jours. Les plaquettes sont à 130.000 et l'activité réelle de la prothrombine plasmatique est à 69 %. Le TC dans chacun des tubes simples et siliconés n'a pas été déterminé à cause de la petitesse de la taille du caillot formé. L'hématocrite est à 44.

Le jour suivant la malade entre à l'hôpital. Avant le traitement par le fibrinofène et l'hystérotomie, le taux de fibrinogène plasmatique est à 0,69 gr ‰, les plaquettes à 110.000. Le temps de lyse du caillot est de 3 jours, l'activité apparente de la prothrombine plasmatique est à 53 % et l'activité réelle est à 69 %. Les protéines totales sériques sont à 69 gr ‰ et le rapport de l'albumine-globuline est à 1,9. Les tests hépatiques sont normaux.

Juste avant l'administration de l'anesthésie, 4 grammes de fibrinogène humain sont perfusés en IV pendant 10 minutes. 5 minutes après, la concentration du fibrinogène plasmatique est à 1,36 gr ‰ et le test de l'observation du caillot donne un caillot ferme.

L'hystérotomie est effectuée sans un saignement excessif, jusqu'à la fermeture de l'incision pariétale. A ce moment la malade montre des signes de shock et un saignement vaginal considérable est noté. Un litre de sang est

transfusé avec une perfusion continué d'une solution de pitocyne pour provoquer de fortes contractions utérines.

De cette combinaison résultent une diminution de l'intensité du shock, une ferme contraction utérine et une diminution considérable de la quantité du sang qui s'épanche à la vulve. Deux heures après l'opération et à la fin de la transfusion de sang le test d'observation de la formation du caillot donne un caillot de taille normale.

La concentration du fibrinogène à ce moment est de 1,53 gr $\%$. Un demi litre de sang et 1 gramme de fibrinogène sont transfusés. La patiente a surmonté son shock et elle n'a plus saigné du vagin depuis.

18 heures après la délivrance le taux du fibrinogène plasmatique est à 1,90 gr $\%$. L'activité apparente et réelle de la prothrombine plasmatique est respectivement à 51 et 71 $\%$.

Le temps de lyse du caillot est de 3 jours et l'hématocrite 34. Le deuxième jour après la délivrance l'état de la patiente est normal sauf un suintement au niveau des lèvres de l'incision cutanée. A ce moment le taux de fibrinogène est de 3,93 gr $\%$, l'activité apparente et réelle de la prothrombine plasmatique est respectivement à 60 et 93 $\%$. Le nombre des plaquettes est à 120.000, le temps de coagulation du sang dans un tube simple et siliciné est normal. Hématocrite 33. Le saignement au niveau de l'incision cesse spontanément et au quatrième jour post-opératoire la concentration du fibrinogène est à 4,21 gr $\%$, plaquettes 202.000.

La malade quitte l'hôpital au dixième jour après l'opération, à ce moment le fibrinogène est à 4,52 gr $\%$ et l'hématocrite 33.

OBSERVATION N° 18

Mme S... (U.H. N° 617.224).

Cette malade est Rh— avec iso-immunisation Rh.

La mort du fœtus in utero survient au sixième mois de la gestation. Huit semaines après, la malade se réveille la bouche pleine de sang. Ceci est suivi rapidement par des ecchymoses cutanées étendues. A partir de ce moment la malade est observée pendant 4 semaines 1/2 ; durant ce temps la concentration du fibrinogène plasmatique reste remarquablement constante à 1 gr $\%$. La perfusion intraveineuse de 1,05 gr de fibrinogène produit uniquement une transitoire élévation de la concentration plasmatique. En moins de 5 heures elle retourne au taux existant avant l'injection. 5 gr de fibrinogène sont injectés en IV avant et durant l'hystérectomie supracervicale. Après cela la concentration du fibrinogène plasmatique est normale. Plusieurs examens du mécanisme de l'hémostase durant les semaines après la délivrance révèlent le retour à la normale. Signe du lacet, TS, TC, rétraction du caillot, temps de prothrombine normal ou légèrement prolongé, le nombre des plaquettes est normal.

La malade s'est rétablie sans incidents.

OBSERVATION N° 19

Mme R... (Mt S. N° 51766). Groupe sanguin Rh—.

Elle accouche 5 semaines après la mort du fœtus survenant à la vingt-huitième semaine de sa grossesse.

Le seul symptôme suggérant une hémostase anormale est une banale épistaxis durant la dernière semaine avant son accouchement et un léger saignement vaginal pendant le travail.

Immédiatement après la délivrance, une hémorragie incoercible commence, le sang perdu durant la première demi-heure, est estimé à 1 litre. Le sang coulant à ce moment ne coagule pas. Une transfusion isogroupe fut commencée.

Une demi-heure après un mélange de 0,9 mml de sang et 0,1 mgr de thrombine, forme un caillot petit qui virtuellement ne renferme pas de globules rouges. A ce moment de l'observation de ce test de formation du caillot la concentration du fibrinogène dans le sang de la patiente est de 0,46 gr ‰. Il y a formation d'un petit caillot qui ne lyse pas en deux heures à la température de la chambre, mais se redissout dans le frigidaire **au bout de 14 h.** 1 h 1/2 après la délivrance 4 gr de fibrinogène sont injectés en IV pendant une période de 20' et immédiatement le test d'observation de la formation du caillot révèle la formation d'un caillot plus large, et la concentration du fibrinogène est à 1,49 gr ‰.

Le traitement par le fibrinogène et le sang entier apparaît contrôler immédiatement l'hémorragie et la patiente retrouve sa forme complètement.

Deux jours après, la concentration du fibrinogène est 2,60 gr ‰.

OBSERVATION N° 20

MAHON, MESNIER et JAUBERT.

Revue Française de Gynécologie et Obstétrique,

1956, vol. 51, pp. 318-325.

Mme C..., âgée de 37 ans, oRh—. Mari oRh+ homozygote.

Antécédents obstétricaux :

1944, avortement spontané.

1946-1947, deux enfants vivants en bonne santé.

1949, gros enfant vivant. Elle présente une hémorragie par inertie utérine. Elle reçoit 500 cc de plasma et 500 cc de sang de groupe O mais le groupe Rhésus n'est pas précisé.

1952, accouchement d'un enfant vivant qui présente un ictère hémolytique mais guérit spontanément. C'est à propos de cette grossesse que le groupe Rh négatif de la mère a pu être découvert.

1954, accouchement d'une fille de 4 kg, qui meurt au bout de quelques heures. Elle présente une hépatosplénomégalie et une forte anémie érythroblastique.

La dernière grossesse :

Dernières règles 9 janvier 1955.

Accouchement probable 19 octobre.

Le 22 juin le taux d'anticorps anti-Rhésus est à 1/64. En juillet elle cesse de sentir les mouvements fœtaux ; et les bruits cardiaques disparaissent. Le 10 septembre on constate l'apparition de taches ecchymotiques au niveau des bras. Le 12 septembre, en fin d'après-midi, elle entre en maison de santé avec quelques pertes sanguines et elle expulse brusquement, presque sans prodromes, l'œuf en bloc. Le fœtus est macéré pesant 370 gr et le placenta 220 gr. L'hémorragie commence immédiatement.

30' après l'accouchement, le Prof. Mahon qui arrive en urgence, constate un filet de sang qui coule sans arrêt à la vulve et la femme est extrêmement pâle mais lucide et avertit qu'elle est Rh négatif et immunisée.

Une révision utérine pratiquée montre la vacuité utérine. Le sang recueilli à la vulve ne coagule pas. Cette patiente reçoit, en attendant le traitement spécifique, une perfusion de subtosan, des extraits hypophysaires, des toni-cardiaques, de la vitamine K₁ et de l'adrénoxyl, mais l'hémorragie persiste incoercible. Le sang prélevé par ponction veineuse ne coagule pas. Le taux de fibrinogène recherché dans ce même sang est de 0,30 gr ‰.

Le traitement opiniâtrement poursuivi consiste en : injection de 8 gr de fibrinogène, transfusions massives pour rétablir la volémie, ocytociques, toni-cardiaques et analeptiques.

Les premières tendances à la coagulation ne se manifestent que 2 h 20' après le début du traitement et 2 h 50' après l'accouchement, des moments de collapsus alternent avec d'autres où l'état général s'améliore. 4 h 50' après le début du traitement la partie semble être gagnée, le sang coagule, l'hémorragie s'arrête à peu près et l'état général s'améliore. La malade a reçu 500 cc de subtosan, 1 litre de sérum glucosé, 1 litre de plasma, 2,800 litres de sang, soit une masse liquidienne totale de 5,300 litres plus 8 grammes de fibrinogène. Le lendemain la malade est rose et souriante, elle a uriné abondamment, l'état biologique est satisfaisante. GR : 4.200.000 ; fibrinogène 6 gr ‰ ; TC : 4'.

Les examens hématologiques :

1°) Sang du 12 septembre pendant l'hémorragie

a) temps de Howel : infini ;

b) temps de Howel plus fibrinogène : 1' 55".

Le TC ne montre pas de caillot, le sang reste fluide. Le taux de fibrinogène est à 0,3 ‰, protides 48 ‰, Hb 12 gr % et hématocrite 39 %.

Le caillot formé, du temps de Howel additionné de fibrinogène et de Cl₂ Ca reste stable et ne montre pas de lyse. Un mélange de plasma de la malade avec un plasma normal en présence de Cl₂ Ca montre un caillot stable.

Le sang du 13 septembre : le TC en tube : 4' ; temps de Howel 1'27", le fibrinogène est à 6 gr %, mais léger émiettement du caillat en deux heures.

L'électrophorèse :

1°) pendant l'hémorragie absence du pic de fibrinogène tant dans le sang recueilli sur un mélange anticoagulant que dans le sang recueilli sans anticoagulant.

2°) le lendemain après guérison clinique on retrouve l'image de fibrinogène.

— Electrophorèse des lipido-protéines : pendant l'hémorragie on découvre une fraction nouvelle, de vitesse de propagation pratiquement nulle, de nature homogène, à pic symétrique fortement colorée par le noir soudan. Cette fraction appartient aux lipides libres. Après guérison cette fraction a pratiquement disparu. Ce lipide n'a pu malheureusement être étudié par voie chimique, tout au plus peut-on émettre l'hypothèse qu'il s'agit de thromboplastine circulante. L'intérêt serait considérable de retrouver cette fraction dans un cas semblable et de déterminer le moment de son apparition.

OBSERVATION N° 21

BERYL O. ; HOWIC M.B.

Proceeding of the Royal Society of Medicine,
1956, vol. 49, page 93.

La patiente est Rh négatif ; multigeste mais son histoire obstétricale est malheureuse.

1947, accouchement spontané à terme d'une fille de 3 kg 150, la seule vivante.

1950, accouchement prématuré à 36 semaines d'un enfant de 2 kg 250, qui meurt 48 h plus tard d'atélectasie pulmonaire et de prématurité.

1951, avortement de 16 semaines.

1952, accouchement précipité à terme d'un enfant de 2 kg 500 qui meurt deux heures plus tard d'hémorragie méningée. A l'examen post-mortem : on trouve des signes de la maladie hémolytique : une splénomégalie et des œdèmes généralisés. Les anticorps anti-Rh sont présents dans le sérum maternel durant la grossesse.

1953, mort du fœtus in utero à 26 semaines par anasarque ; à 28 semaines enfant macéré, et on trouve de nouveau des anticorps.

1954, avortement de 16 semaines, et avortement de 20 semaines.

Bilan :

Sept grossesses, un enfant vivant.

La patiente s'est remariée. Le nouveau mari est Rh positif hétérozygote.

La dernière grossesse :

Durant cette nouvelle grossesse, la première du nouveau mariage, on a trouvé de nouveau des anticorps dans les premières semaines, mais tout allait bien car ailleurs jusqu'à la vingt-neuvième semaine, date à partir de laquelle on n'entend plus les bruits du cœur.

A la trente-troisième semaine, 4 semaines après la mort du fœtus in utero, la patiente est admise à l'hôpital pour des multiples hématomes spontanés qui durent depuis une semaine, au niveau des membres. Elle n'a pas d'antécédents personnels ou familiaux de trouble de la crase sanguine.

On a commencé un examen sanguin : hémoglobine à 89 %, les plaquettes sont au nombre de 123.000, le temps de thrombine est à 45" le témoin est à 20".

La patiente est transférée à l'infirmerie Radcliffe, Oxford, le jour suivant avec une hémorragie vaginale. Avant son arrivée on a reçu du laboratoire, qu'après 3/4 d'heure, on n'a pas observé une coagulation dans l'échantillon de sang prélevé. Alors on s'est procuré un supplément de fibrinogène.

A l'arrivée : histoire d'hémorragie vaginale depuis 4 heures sans douleur. La malade n'est pas choquée, le pouls à 80 pulsations et la TA 11,5/8. A l'examen on retrouve les hématomes décrits. La hauteur utérine correspond à 24 semaines alors qu'elle est à 33 semaines de grossesse. Les bruits cardiaques ne sont pas perçus, et l'utérus ne présente pas de contractions. Un échantillon de sang supplémentaire est prélevé à l'admission mais ne coagule pas non plus.

Une heure après son admission l'utérus commence à se contracter et l'hémorragie vaginale augmente avec chaque contraction. Une gingivorragie spontanée est notée. On met en marche une transfusion de sang compatible et 1,9 gr de fibrinogène dans du sérum salé.

Deux heures et demie après son admission elle expulse spontanément, et rapidement le fœtus avec son sac et le placenta complet et une hémorragie immédiate de plus d'un litre de sang incoagulable s'en suit. Une transfusion de sang et de solution de fibrinogène sont données avec un débit rapide. L'utérus est bien contracté.

Trois heures après l'admission et 1/2 heure après l'accouchement **le sang commence à coaguler en 10' mais se redissout rapidement**. Deux heures après l'accouchement le sang coagule en 5', le caillot semble stable et normal pour la première fois, et la gingivorragie cesse spontanément. La perte sanguine est estimée à 2 l, 800, elle est remplacée par 2 l, 200 de sang compatible et 1 l, 100 de sérum salé contenant 3 gr 8 de fibrinogène.

Les suites sont simples et elle quitte l'hôpital au dixième jour (hémoglobine 75 %).

A l'entrée le taux de fibrinogène est nul et son taux plasmatique reste bas, quoique non au-dessous du taux critique, trois jours après l'accouchement.

Plaquettes : le nombre des plaquettes était bas avant l'accouchement, à l'admission leur nombre était nul et de nouveau reste bas plusieurs jours après l'accouchement.

Les autres facteurs de la coagulation : il est clair qu'il y a aussi des déficiences de quelques-uns de ces autres facteurs associés qui normalement jouent un rôle dans le mécanisme de coagulation, c'est-à-dire prothrombine et facteurs V et VII. Un seul ou plusieurs de ces constituants font défaut avant et après l'accouchement comme l'indique le temps de thrombine anormalement prolongé.

	Témoin	Patiente
Avant la délivrance	20"	45"
Premier jour après l'accouchement....	14"	18"
Neuvième jour après l'accouchement ..	16"	16"

OBSERVATION N° 22

JEUNISON ; WALKER

The Lancet, 22 Septembre 1956, vol. 71, p. 607

Mme H... Groupe Rh négatif.

Antécédents obstétricaux :

Les deux premiers enfants sont nés indemnes.

Le troisième survit après une exsanguino transfusion.

Le quatrième et cinquième meurent au cours de l'exsanguino transfusion.

4 avortements successifs.

La dernière grossesse :

L'accouchement est prévue pour le 30 novembre.

Le 11 août la femme déclare ne plus sentir les mouvements fœtaux, à l'examen clinique les bruits cardiaques sont absents. Le volume utérin correspond à la période de l'aménorrhée. La radiographie fœtale montre un fœtus de 23 à 24 semaines. Le diagnostic de mort fœtale a été posé définitivement le 3 octobre. La malade est hospitalisée pour investigation. Depuis trois jours elle présente des ecchymoses multiples.

Examen immuno-hématologique :

Elle est de groupe ARh négatif avec un taux élevé d'anticorps incomplet.

L'hémoglobine à 77 %, la valeur globulaire à 32 %, les plaquettes au nombre de 240.000, les globules rouges présentent une certaine anisocytose.

Le temps de saignement à 4' 30" ; après une heure à 37° le sang ne présente pas de caillot. Le taux de fibrinogène plasmatique est à 0,76 ‰, le temps de coagulation plasmatique est à 2' 30". Le temps de thrombine est à 22", le témoin à 12", après addition de fibrinogène le temps de thrombine revient à 13". Les résultats des tests de fibrinolyse sont non concluants ; aucune déficience dans les autres facteurs de la coagulation n'est notée.

Une semaine après l'admission, la patiente a présenté d'autres taches ecchymotiques, et les piqûres intraveineuses sont compliquées d'hématomes. Les estimations journalières du fibrinogène ne montrent aucun changement. L'état général de la patiente reste satisfaisante.

Le 28 octobre, une dose test de fibrinogène de 2 gr est injectée pour voir son action sur le taux plasmatique. La montée du taux plasmatique de fibrinogène est rapide, en 105' le taux passe de 0,7 ‰ à 1,23 ‰, mais ce taux tombe au-dessous de 1 gr ‰ en moins de 12 heures.

Le 4 décembre le travail a été déclenché successivement par de la quinine, de l'huile de castor et des acytociques. 24 h après elle expulse un fœtus macéré. Elle a perdu pendant et après l'accouchement 350 cc de sang. On lui administre de l'ergométrine en IV et IM après la délivrance. On maintient la perfusion d'ocytocique pendant 4 heures. L'hémorragie vaginale cesse 7 heures après la délivrance. Cette patiente a perdu 850 cc de sang durant et après l'accouchement.

12 h après la délivrance le fibrinogène est à 1,15 gr ‰, à 24 h il est à 1,48 ‰, à 28 h il est à 2,2 ‰ et à 36 h il est à 2,35 ‰.

OBSERVATION N° 23

MM. J. FAVRE-GILLY et G. DEVIC

Lyon Médical, N° 25, 22 juin 1958.

Mme Nug..., cultivatrice, âgée de 27 ans, entre le 22 février 1956 à la clinique de Sainte-Colombe-lès-Vienne.

Antécédents obstétricaux :

Mariée en 1951, elle a eu un premier accouchement le 18 juin 1952 : l'enfant est né sain et reste bien portant.

Le 19 juin 1953, la malade accouche d'un enfant ictérique dont l'état s'aggrave en vingt-quatre heures. L'enfant est alors adressé à l'hôpital Debrousse dans le service du Dr Jeune où l'on conclut à un ictère hémolytique grave par incompatibilité Rhésus entre le père O Rh positif (C/cDE) et probablement homozygote D/D, et la mère O Rh— (cc dd ee). Il existe alors dans le sérum de la mère des anticorps incomplets, anti-Rhésus, au taux de 1/128, en milieu albumineux. L'enfant ne guérit qu'après une exsanguino-transfusion pratiquée par le Dr Jouvenceaux.

La dernière grossesse :

Commence en août 1955 et l'accouchement est prévu pour le début du mois de mai 1956. Les trois premiers mois, la malade a des malaises beaucoup plus importants qu'à ses deux premières grossesses : son état nauséux entraîne à plusieurs reprises une tendance syncopale.

En novembre se produit une amélioration rapide de l'état général, mais en même temps l'utérus cesse d'augmenter de volume, et revue au sixième mois,

en janvier, la malade présente tous les symptômes d'une interruption de grossesse.

Le 22 février, l'un de nous examine la malade, trouve une hauteur utérine de 20 cm, un utérus mou, et ne perçoit pas les bruits du cœur : le test de Galli est négatif avec 4 centimètres cubes et les prolans sont inférieurs à 300 unités lapine. On fait alors entrer la malade en clinique.

Le 25 février 1956, à 18 heures, sous anesthésie générale au Nesdonal, après dilatation du col aux bougies, on procède à l'évacuation d'un fœtus macéré d'environ 4 mois, un liquide brun s'écoule, sans odeur particulière. Après quelques minutes se produit une petite hémorragie qui ne paraît pas alarmante.

L'hémorragie augmente rapidement et, devant son abondance, à 19 h 30, on pratique une révision utérine, qui s'avère négative. L'hémorragie continuant, très abondante, on installe un tamponnement intra-utérin et intra-vaginal, on donne des hémostatiques locaux et généraux, on maintient la malade tête basse, et l'on perfuse un peu de polyvinylpyrrolidone pour remonter la tension. Néanmoins, l'état s'aggrave, la tension artérielle tombe à 5 à 22 h et une prise de sang ramène un sang strictement incoagulable. On procède alors à l'ablation de la mèche intra-utérine ; un flot de sang jaillit, strictement liquide, sans caillot.

On irrigue la cavité utérine avec du sérum physiologique chaud contenant de l'antipyrine et l'on installe une nouvelle mèche intra-utérine très serrée, inbibée d'hémostatique Erce, puis on ferme le col par trois pinces de Museux.

A partir de 23 heures, on perfusera pendant toute la nuit trois flacons de 500 cc de sang O Rh—, puis deux flacons de 500 cc de plasma sec. La tension artérielle reste entre 7 et 8 toute la nuit. A 5 h du matin, un nouveau flot de sang liquide franchit le barrage des pinces de Museux. Une nouvelle prise de sang à 5 heures du matin ramène un sang incoagulable, qui ne coagulera même pas par adjonction de Thrombine. L'état général s'améliore pendant la matinée du 26 février, la malade reprend conscience, sa tension remonte à 9, aucune hémorragie ne s'extériorise.

Une prise de sang pratiquée à 11 h 30 ramène un sang qui coagule en 13 minutes, mais le caillot subit une lyse partielle et il ne subsiste qu'un micro-caillot au bout d'une heure. La méthode des trois pesées de fibrine appliquée au plasma obtenu à partir du sang citraté indiquera une fibrinolyse et une fibrinogénolyse partielles :

— Premier lot : 3,60 gr par litre (immédiatement recalcifié, essoré et pasé).

— Deuxième lot : 1,80 gr par litre (immédiatement recalcifié, mais essoré et pesé après vingt-quatre heures).

— Troisième lot : 1,90 gr par litre (recalcifié, après vingt-quatre heures).

On perfuse alors, entre midi et 15 heures :

— un flacon de 500 cc de fibrinogène (contenant 3 gr de fibrinogène) ;

— un flacon de 500 cc de sang ;

— un flacon de 500 cc de plasma.

A 15 heures, l'état général est satisfaisant, l'hémorragie paraît enrayée, la tension artérielle est remontée à 10, l'hématocrite est de 25 % et le taux d'hémoglobine de 50 %. Une ponction ramène du sang qui coagule en 7 minutes, mais lyse encore partiellement. Une nouvelle mesure de la fibrine par trois pesées successives indique que le taux initial de fibrine se relève, mais qu'il persiste une fibrinolyse partielle :

- Premier lot : 4 gr par litre.
- Deuxième lot : 2,20 gr par litre.
- Troisième lot : 2 gr par litre.

A 16 heures, le temps de coagulation est de huit minutes et l'on ne retrouve plus de fibrinolyse. On enlève alors les pinces de Museux, les mèches vaginales et la mèche intra-utérine, la malade ne saigne plus ; on se contente de placer une mèche vaginale et on perfuse encore 500 cc de sang.

Les suites sont simples, sans température (la malade reçoit plusieurs jours des injections de pénicilline).

A noter que le taux d'anticorps incomplets anti-Rhésus était de 1/128 le jour de l'hémorragie.

La malade quitte la clinique dix jours plus tard, encore un peu anémique. Son hémorragie a duré près de vingt heures et a motivé des perfusions massives : deux litres de sang, un litre et demi de plasma, un demi-litre de solution de fibrinogène.

OBSERVATION N° 24

CARLTON N., ADAMS M.D. et SAM J.

Amer. Journ. Obstétr. Gynéc., 1959, vol. 1, p. 382.

Mme X..., âgée de 37 ans. Rh négatif. Mari Rh positif.

Antécédents obstétricaux :

Première grossesse : accouchement à terme, enfant vivant.

Deuxième grossesse : le fœtus meurt in utero et reste retenu pendant 6 semaines. Accouchement près du terme. Un mois après la patiente présente une hémorragie utérine d'environ 1 litre, uniquement traité par curetage.

Troisième grossesse : le fœtus meurt in utero à 7 mois, l'accouchement spontané se produit 7 semaines après. Une semaine avant l'accouchement la malade présente une légère hémorragie vaginale. Immédiatement après l'accouchement une hémorragie survient nécessitant la transfusion de 2 l, 5 de sang total et un curetage.

La dernière grossesse :

Tout va bien jusqu'à 6 mois 1/2, date à laquelle les mouvements fœtaux disparaissent. A 7 mois on n'entend plus les bruits du cœur. Une semaine plus tard la patiente perd 1 kg 5 et sa tension monte à 15/9. Elle rentre à

l'hôpital où des tentatives de déclenchement du travail restent sans succès. La malade rentre chez elle en bon état général.

Le matin du 15 novembre, 11 semaines environ après la mort fœtale, elle se réveille et elle constate une gingivorragie. Elle entre le même jour à l'hôpital. Le temps de lyse du caillot est de 90' ce jour-là. Le 16 novembre le taux de fibrinogène est de 0 gr 8‰ et le temps de lyse du caillot est de 30'. Le 18 novembre le taux de fibrinogène est à 0,72‰, le sang ne coagule pas en tube. 4 cc de sérum de cet échantillon auxquels on ajoute 40 mgr de fibrinogène, un caillot de fibrine se forme, ferme et stable après 72 h d'incubation.

Le 18 novembre la malade reçoit 2 gr 2 de fibrinogène intraveineux et subit immédiatement après une hystérectomie enlevant l'utérus et son contenu en bloc. Pendant l'opération la malade a légèrement saigné, l'anesthésiste a noté une légère gingivorragie. Sur la table opératoire on a trouvé 200 cc de sang à moitié coagulé, à l'inspection du vagin, une hémorragie active au niveau de la section vaginale est trouvée. La patiente reçoit 2 gr 2 de fibrinogène par la suite et l'hémorragie cesse immédiatement.

Pendant l'opération on transfuse 1,5 l de sang total et au troisième jour la patiente reçoit 500 cc de sang de nouveau.

OBSERVATION N° 25

MM. H. PIGEAUD, R. BURTHIAULT, J. FAVRE-GILLY et J. THÉOLEYRE.

Mme Chab..., âgée de 28 ans, a été réglée à l'âge de 14 ans toujours régulièrement (5 X 28). Elle est AIB Rh— ; son mari est O Rh positif, hétérozygote probable.

Antécédents obstétricaux :

1957, accouchement d'un garçon de 3 kg 600 en bonne santé.

1959, accouchement d'une fille de 3 kg 100 en bonne santé.

Ces deux enfants n'ont pas eu d'istère et se portent bien.

La dernière grossesse :

Elle commence une troisième grossesse en octobre 1962 (dernières règles le 10 octobre 1962, accouchement prévu le 20 juillet 1963). En avril 1963 son médecin traitant trouve les bruits du cœur fœtal douteux ; on s'aperçoit alors qu'elle est AIB Rh négatif, que son mari est O Rh positif, hétérozygote probable ; un taux élevé d'anticorps anti-Rh confirme la notion d'immunisation anti-Rh maternelle. Lorsque la malade est adressée au docteur Burthault, le 20 mai, les bruits du cœur et les mouvements fœtaux sont arrêtés ; la hauteur utérine est de 25 cm, ce qui fait penser que la grossesse est arrêtée depuis quelques semaines (interruption à 6 mois environ). Le 24 mai un bilan de coagulation systématique s'avère normal : il n'y a pas la moindre fibrinolyse. Mais à noter que le 4 juin, 40 jours après la mort du fœtus in utero, des dosages ont montré 6.360 unités d'œstrogènes totaux et un coefficient œstrogénique à 100.

La malade est gardée en observation, et le 4 juin un nouveau bilan de coagulation indique une fibrinolyse nette avec une protéolyse plus étendue, abaissant non seulement le taux de la fibrine, mais aussi celui de la pro-accélélerine (facteur V) et du facteur antihémophilique A (facteur VIII).

Des expériences de correction de ce trouble sont effectuées le 5 juin avec de l'acide ϵ amino-caproïque (Hémocaprol), le 7 juin avec l'inhibiteur pancréatique de la fibrinolyse (Iniprol), le 8 juin avec une solution de fibrinogène, tendant à proposer l'association d'Iniprol et de fibrinogène pour éviter les hémorragies au moment de l'accouchement.

La seule hémorragie que la malade ait présenté pendant toute cette période est une gingivorragie le 9 juin. L'accouchement est provoqué le 11 juin, déclenché par une perfusion de posthypophyse (10 unités dans 500 cc de plasma) : à 16 h 30 se produit l'expulsion du fœtus immédiatement suivie de celle du délivre et d'une hémorragie de 1.500 cc de sang ; on pratique aussitôt une injection intra-veineuse de méthylergobasine (méthergin) et une révision utérine qui ne ramène aucun débris placentaire ; une prise de sang permet de constater que le trouble de coagulation persiste ; on injecte alors 2.000.000 unités d'Iniprol intraveineux ; puis on perfuse rapidement 500 cc de solution de fibrinogène (5 gr), 500 cc de sang et 500 cc de plasma.

L'hémorragie diminue mais ne s'arrête qu'à 18 h 30, une heure et demie après le début de la perfusion. La malade n'a plus saigné, depuis les bilans de coagulation se sont montrés pratiquement normaux du 12 juin au 4 juillet, date du départ de l'hôpital.

Bilan immuno-hématologique :

Des examens de sang ont été pratiqués le 10 avril par le Centre Régional de Transfusion Sanguine (Docteur Jouvenceaux) :

— le mari est O Rh positif, son phénotype est Cc De et son génotype probable à 92 % est CDe/cde, ce qui fait de lui un hétérozygote présumé.

— la malade est AIB Rh négatif, son génotype est cde/cde.

Des anticorps anti-Rh sont mis en évidence dans son sérum :

— Slide Test + + +

— Tube Test + + + en présence d'hématies trypsinisées

— Test de Coombs indirect + + +.

Le titrage d'anticorps anti-Rh effectué par dilution en milieu salin en présence d'hématies trypsinisées est de 1/1024 le 10 avril, il est de 1/2048 le 24 avril.

Bilan de coagulation du 24 mai :

Il s'est montré entièrement normal :

— Signes du lacet et de la ventouse négatifs.

— Temps de saignement : 3 minutes.

— 376.000 plaquettes bien agglutinées.

— Temps de coagulation : 7 min et 11 min rétraction normale, pas de lyse en 24 heures.

— Test de Tolérance à l'Héparine in vitro normal.

— Thrombélastogramme normal.

- Taux de Fibrine normal : 3,20 gr.
- Pas de fibrinolyse à l'épreuve des 3 pesées.
- Temps de lyse des euglobulines bien supérieur à 3 heures.
- Temps de Thrombine normal.
- Temps de Quick normal, taux de prothrombine à 94 %.
- Consommation de prothrombine normale (temps de Quick du sérum, 6 heures après la coagulation, étant supérieur à 2 minutes).

Bilans de coagulation du 4 et du 10 juin :

A ces 2 dates où la malade n'était sous l'influence d'aucune médication, les bilans ont indiqué des troubles importants :

— **Le temps de coagulation** est normal le 4 juin, mais après une prise en masse, il se forme secondairement un micro-caillot qui disparaît complètement par lyse en 3 heures ; le 10 juin il ne se forme plus qu'un micro-caillot primitif dont il est difficile d'apprécier la lyse.

— **Le temps de Howell** reste normal et le **test de tolérance à l'héparine in vitro** n'est que très légèrement hypocoagulable.

— **Le thrombélastogramme** est rendu anormal par l'abaissement de son amplitude maxima correspondant à une élasticité maxima inférieure à 60 ; les constantes horizontales r et k, normales le 4 juin, sont un peu allongées le 10 juin.

— **Le taux de fibrine** est très abaissé : 0,70 gr par litre le 4 juin, 0,50 gr par litre le 10 juin.

— **La méthode des 3 pesées de fibrine** indique une fibrinolyse nette (deuxième pesée nulle) sans fibrinogénolyse évidente.

— **Le temps de lyse des euglobulines**, compris entre 2 h 45' et 3 h 20' est un peu plus court que les temps des témoins.

— **Le temps de thrombine**, normal le 4 juin, est nettement allongé le 10 juin ; il est bien corrigé par l'adjonction à volume égal d'une solution de fibrinogène au plasma de la malade :

- Temps de thrombine malade : 34".
- Temps de thrombine témoin : 17".
- Temps de thrombine malade + fibrinogène : 28".
- Temps de thrombine témoin + fibrinogène : 28".

— **Le temps de Quick** est allongé aux deux examens, correspondant à des taux d'activité prothrombinique globale de 38 % à 50 %. Le mélange à volume égal d'un plasma normal (prothrombine : 100 %) et du plasma de la malade (33 %) donne le 10 juin un taux de prothrombine intermédiaire (76 %), ce qui évoque la diminution d'un facteur prothrombinique.

— **Les dosages différentiels de la prothrombine** et de ses cofacteurs indiquent des taux normaux de prothrombine et pro-convertine alors qu'il y a un abaissement net du taux de pro-accélélerine compris entre 20 % et 30 %.

— **La consommation de prothrombine** dans le sérum est ralentie et insuffisante (temps de l'ordre de 20" mesurés 24 h après coagulation).

— **La génération de thromboplastine** mesurée le 10 juin, indique un trouble du test de Biggs global et du test plasmatique alors que le test sérique est normal. Le taux de thromboplastine formé à la onzième minute est de l'ordre de 40 %.

— **Le dosage du facteur VIII** ou facteur anti-hémophilique A, selon Pool et Robinson, indique un taux de 10 % de ce facteur.

En conclusion, on trouve le 4 juin et le 10 juin l'abaissement très net des taux de 3 facteurs : le fibrinogène (facteur I), la pro-accéléline (facteur V) et le facteur antihémophilique A (facteur VIII). L'allongement du temps de thrombine s'explique par la fibrinopénie, celui du temps de Quick par l'hypo-accélélinémie, le trouble de la consommation de la prothrombine par le déficit en facteur VIII, le trouble du test de Biggs plasmatique par le double déficit en facteur V et en facteur VIII. Le thrombélastogramme reflète à la fois la fibrinopénie par le défaut d'élasticité maxima et la diminution du facteur V et du facteur VIII par les allongement de r et de k. La fibrinolyse peut être affirmée par la lyse du caillot en tube, la méthode des 3 pesées de fibrine et le raccourcissement du temps de lyse des euglobulines ; c'est la fibrinolyse qui paraît responsable de la fibrinopénie ; par analogie on peut attribuer à une protéolyse la diminution du facteur V et du facteur VIII.

Essais de correction du trouble de coagulation :

Nous avons tenté de corriger ce trouble successivement par de l'acide ϵ aminocaproïque per os, le 5 juin, par de l'Iniprol intra-veineux le 7 juin et par une perfusion intraveineuse de fibrinogène le 8 juin.

— **Action de l'acide ϵ aminocaproïque** - Il a été donné dans la nuit du 4 au 5 juin, sous forme d'ampoules buvables : une ampoule toutes les 5 heures, 3 ampoules au total. Une congestion du visage assez pénible, accusée chaque fois par la malade, nous a obliés à interrompre cette médication.

Le bilan de coagulation pratiqué le 5 juin, 6 heures après l'absorption de la dernière ampoule n'a pas montré de modification appréciable des taux de fibrine, de pro-accéléline et du facteur VIII ; la fibrinolyse a persisté (micro-caillot primitif lysé en 5 heures, deuxième pesée de fibrine nulle, temps de lyse des euglobulines inchangé). Seule l'élasticité maxima du caillot, traduite par le thrombélastogramme est redevenue momentanément normale.

— **Action de l'Iniprol** - Une perfusion de 5.000.000 unités d'Iniprol dans 1 litre de sérum physiologique a été effectuée en 6 heures le 7 juin.

Des bilans de coagulation ont été pratiqués dès la fin de la perfusion, puis 10 minutes, 30 minutes et 4 heures après.

Les taux de fibrine et de proaccéléline sont restés aussi bas qu'avant la perfusion, le micro-caillot a été retrouvé, le thrombélastogramme a gardé une faible amplitude et un allongement de r et de k. Si le taux du facteur VIII n'a pas été mesuré, on peut constater que les troubles de la consommation de prothrombine et de la génération de thromboplastine restent inchangés. Par contre, la deuxième pesée de fibrine n'indique plus de fibrino-

lyse, le temps de lyse des euglobulines s'est allongé à 4 h 20' et le micro-caillot ne lyse plus complètement. Tout se passe comme si l'Iniprol a inhibé momentanément la protéolyse, le sang de la malade ne présentant plus que les effets de cette protéolyse, c'est-à-dire l'abaissement des taux de fibrinogène, de facteur V et de facteur VIII. Le lendemain 8 juin, la fibrinolyse se manifestait à nouveau par la méthode des 3 pesées de fibrine.

— **Action du Fibrinogène** - Le 8 juin, la malade reçoit une perfusion intraveineuse de 5 gr de fibrinogène en suspension dans 500 cc de sérum physiologique. Un bilan de coagulation pratiqué immédiatement en fin de perfusion montre un temps de coagulation normal, avec prise en masse du caillot, sans lyse secondaire ; le thrombélastogramme est redevenu normal ; le taux de fibrine atteint 2,20 gr par litre et le taux d'activité prothrombinique 64 %. Par contre, la fibrinolyse réapparaît par la méthode des 3 pesées de fibrine (deuxième pesée nulle). Tout se passe comme si le fibrinogène a corrigé les effets de la fibrinolyse sans pour autant inhiber la fibrinolyse.

Les bilans de coagulation avant, pendant et après l'accouchement :

L'accouchement est provoqué le 11 juin par une perfusion de post-hypophyse ; il se produit à 16 h 30, aussitôt suivi du délivre et d'une hémorragie.

Les bilans de coagulation avant l'accouchement et immédiatement après (à 17 h), sont tout à fait comparables : ils indiquent l'un et l'autre un trouble encore important : il ne se forme qu'un micro-caillot ; le thrombélastogramme a une amplitude insuffisante et un allongement de r et de k ; le taux de fibrine est de 0,45 avant et de 0,20 par litre après l'accouchement, le taux de pro-accéléline est inférieur à 20 % et celui de facteur anti-hémophilique A inférieur à 15 % ; on retrouve l'allongement du temps de thrombine et celui du temps de Quick, le trouble de la consommation de la prothrombine et celui du test de Biggs plasmatique ; le temps de lyse des euglobulines est inférieur à 3 heures.

Ainsi l'expulsion du délivré n'a pas suffi à corriger immédiatement le trouble.

Par contre la coagulation sanguine apparaît normale le soir du 11 juin à 21 heures, 3 heures après la fin de la perfusion du sang, de plasma et de fibrinogène : le temps de coagulation est normal, il y a prise en masse du caillot qui ne lyse pas secondairement, et le thrombélastogramme apparaît entièrement normal.

Les bilans pratiqués le 12 juin, le 14 juin, le 17 juin et le 4 juillet indiquent tous un temps de coagulation normal, un thrombélastogramme normal, un temps de Howell normal, un temps de thrombine normal et un temps de Quick normal. Il n'y a plus de trouble de la consommation de la prothrombine, ni de la génération de la thromboplastine. Le taux de fibrine se maintient autour de 2,50 gr par litre, le taux de pro-accéléline est supérieur à 80 % et celui de facteur anti-hémophilique A supérieur à 100 %, sans que la malade ait reçu la moindre médication.

Néanmoins, l'attention est attirée par une fibrinolyse apparaissant à la deuxième pesée de fibrine aux examens du 14 juin et du 17 juin, et un temps de lyse des euglobulines inférieur à 3 heures aux examens du 17 juin et 4 juillet. On a l'impression qu'il persiste, 3 semaines après l'accouchement, un petit processus fibrinolytique, insuffisant pour entraîner des troubles patents de coagulation.

CHAPITRE III

ÉTUDE CLINIQUE ANALYTIQUE DES 25 OBSERVATIONS

Du point de vue clinique il s'agit de femmes Rhésus négatif âgées de 21 à 37 ans au moment de la constatation de la fibrinolyse

A) ANTÉCÉDENTS TRANSFUSIONNELS

— Dans 3 cas **du sang Rhésus positif a été transfusé par erreur à des femmes Rhésus négatif** ; c'est le cas dans l'observation n° 5 de RATNOFF, la malade a été transfusée lors de son deuxième accouchement pour hémorragie de la délivrance par placenta accreta, sa troisième grossesse a donné naissance à un enfant vivant indemne et c'est à sa quatrième grossesse qu'elle a fait une fibrinolyse biologique après mort du fœtus et rétention de plusieurs semaines. Dans l'observation n° 7, une malade de WEINER a été transfusée pour une hémorragie par placenta adhérent à son troisième accouchement ; elle a présenté une fibrinolyse à sa quatrième grossesse à la suite de la mort et de la rétention du fœtus in utero. Dans l'observation n° 9, une autre malade de WEINER, présente une grossesse tubaire lors de sa deuxième grossesse, a été opérée et a reçu du sang de son mari Rhésus positif ; sa troisième grossesse s'est terminée par l'accouchement d'un macéré à terme et c'est à la quatrième grossesse qu'on a observé une fibrinolyse après la mort du fœtus in utero.

— Dans 2 autres cas, les femmes ont reçu à l'âge de 9 ans, **du sang probablement Rhésus positif**, elles ont eu à leur première grossesse des enfants qui présentaient une maladie hémolytique dont un a guéri (obs. n° 10) et l'autre est mort au bout de 24 h (obs. n° 13).

— Enfin, dans 3 autres cas d'hémorragie **le groupe Rhésus du sang transfusé n'a pas été précisé**, c'est le cas n° 4 de cette femme qui a présenté une hémorragie vaginale un mois après son premier accouchement et qui a eu ensuite un enfant mort in utero 2 jours avant terme, puis un enfant né à terme présentant une maladie hémolytique, et c'est sa quatrième grossesse qui s'est compliquée de fibrinolyse après mort et rétention du fœtus in utero. C'est aussi le cas de l'observation n° 20, où la femme a présenté une hémorragie de la délivrance à son quatrième accouchement par inertie utérine, la cinquième grossesse a donné naissance à un enfant vivant atteint de maladie hémolytique qui a guéri ; à la sixième grossesse l'enfant est mort de maladie hémolytique et c'est la septième grossesse qui s'est compliquée de fibrinolyse après mort et rétention du fœtus in utero. L'observation n° 24, où il s'agissait d'une femme qui a présenté une hémorragie spontanée un mois après son deuxième accouchement près du terme qui a donné lieu à un mort-né de 7 mois ; elle est traitée uniquement par curetage. A la troisième grossesse, elle a présenté une hémorragie vaginale minime pendant la semaine qui précède l'accouchement, puis une hémorragie grave de la délivrance nécessitant la transfusion massive d'un sang dont le groupe Rhésus n'est pas précisé. Sa quatrième grossesse s'est compliquée d'une fibrinolyse après la mort du fœtus et sa rétention in utero.

Il est très difficile de faire la part de ces transfusions de sang Rhésus positif connu ou douteux dans la genèse des accidents foetaux survenus ultérieurement, et cela parce que sur les 8 observations mentionnées il y a 6 femmes dont le mari est du groupe Rh positif ; l'analyse est rendue d'autant plus difficile que l'homozygotisme ou l'hétérozygotisme des pères n'a pas été précisé.

Nous pouvons seulement affirmer que dans l'observation 10 et 13, la maladie hémolytique qui a touché le premier enfant de ces 2 patientes ne pouvait être imputée qu'à la transfusion subie par elle à l'âge de 9 ans et qui a provoqué l'immunisation anti-Rhésus.

B) ANTÉCÉDENTS OBSTÉTRICAUX

Si l'on élimine les deux dernières observations de PRITCHARD et RATNOFF (n^{os} 18 et 19) où aucun détail n'est donné sur les antécédents obstétricaux on peut remarquer que dans les 23 autres observations il s'agit de multipares ayant déjà eu au minimum une grossesse et au maximum neuf grossesses avant celle qui s'est compliquée d'une hémorragie par fibrinolyse.

Si l'on tient compte des 86 grossesses antécédentes de ces 23 multipares on peut retenir :

— 48 grossesses ayant donné naissance à des enfants vivants, 40 de ces 48 sont nés vivants et indemnes, les 8 autres sont nés avec une maladie hémolytique dont ils ont guéri ; 2 spontanément et 6 par exsanguino-transfusion.

— 5 grossesses terminées par la naissance d'enfants vivants qui sont atteints de maladie hémolytique et en sont morts au cours des premiers jours (obs. n^{os} 11, 13, 20, 22).

— 8 grossesses terminées par l'accouchement d'enfants morts-nés, macérés ou non, par iso-immunisation probable dans les observations n^{os} 1, 2, 6 de WEINER, les n^{os} 11, 12 de PECKHAN et dans l'observation n^o 21 de BERYL où l'enfant est mort d'anasarque foëto-placentaire.

— 5 morts du foëtus in utero dont la cause n'a pas été précisée (obs. n^{os} 4, 9, 14, 24).

— 11 grossesses interrompues par avortement ; dans l'observation n^o 1 de WEINER on note 2 avortements consécutifs à la quatrième et à la cinquième grossesse. Dans l'observation n^o 11 de PECKHAN il se produit à la cinquième grossesse ; pour l'observation de MAHON, n^o 20, l'interruption survient à la première grossesse ; dans l'observation de BERYL n^o 21, les avortements se situent à la troisième, à la sixième et à la septième grossesses et dans celle de WALKER, observation n^o 22, ils se produisent à la sixième, à la septième, à la huitième et à la neuvième grossesses.

Nous mettons à part les cas de deux enfants nés vivants et qui sont morts, l'un à 48 h, l'autre à 2 h sans que l'on puisse savoir la responsabilité de l'iso-immunisation foëto-maternelle dans ces issues fatales (obs. n^o 21, BERYL).

— 6 grossesses dont on ignore tout quant à leur issue ; et une seule grossesse extra-utérine (obs. n^{os} 2, 15, 17 et 9).

Si l'on veut exprimer en pourcentage le bilan de ces grossesses antécédentes, on peut distinguer :

55,8 % d'enfants vivants, nés indemnes ou ayant guéri de la maladie hémolytique, spontanément ou par exsanguino-transfusion.

44,2 % d'enfants morts groupant les enfants morts de maladie hémolytique, les mort-nés par iso-immunisation, les mort-nés par causes imprécises et les avortements.

C) ÉTUDE ANALYTIQUE DES GROSSESSES PRÉCÉDENTES

Sur ces 86 grossesses antécédentes, si nous excluons les 5 observations de PRITCHARD et RATNOFF, dont les antécédents obstétricaux ne sont pas bien précisés, et l'observation n^o 2 de WEINER dont la chronologie des accidents fœtaux est insuffisamment précisée, ces 6 observations groupent 19 grossesses antécédentes ; il nous reste à analyser 67 grossesses présentées par 19 patientes.

— **19 ont été des premières grossesses :** 16 parmi elles ont donné naissance à des enfants vivants et indemnes, un né vivant présente une maladie hémolytique et en guérit par exsanguino-transfusion, un autre né vivant meurt 48 h après, de maladie hémolytique ; à noter que dans ces deux derniers cas les mères ont reçu à l'âge de 9 ans du sang probablement Rh+ (obs. n^{os} 10 et 13), un avortement précoce (n^o 20).

— **18 ont été des secondes grossesses :** 11 parmi elles ont donné naissance à des enfants vivants et indemnes ; un de ces enfants est mort 48 h après d'atélectasie pulmonaire ; 2 enfants sont nés vivants mais ont présenté une maladie hémolytique dont l'un guérit par exsanguino-transfusion (obs. n^o 23), l'autre en meurt 3 jours après (obs. n^o 11). 2 enfants morts-nés par iso-immunisation et deux morts in utero pour causes imprécises. 1 grossesse ectopique opérée (la femme a reçu du sang Rhésus positif pendant l'opération).

— **13 ont été des troisièmes grossesses** : 3 enfants seulement sont nés indemnes et bien portants ; 5 autres enfants sont nés vivants, tous ont présenté une maladie hémolytique dont ils ont guéri ; 1 spontanément et quatre après exsanguino-transfusion ; un de ces 5 derniers est né par accouchement provoqué un mois avant terme (obs. n° 11), 4 enfants sont des mort-nés ; un seul par iso-immunisation (obs. n° 1) les 3 autres par causes imprécisées (obs. n°s 7, 14, 24). Cette dernière observation fait état d'une grave hémorragie survenue après la délivrance, nécessitant une transfusion de 2 l, 1/2 de sang. Enfin une de ces 13 grossesses a été interrompue par un avortement (obs. n° 21).

— **5 ont été des quatrièmes grossesses** : 1 seul enfant est né vivant et indemne (obs. n° 20), la mère a présenté une hémorragie par inertie utérine et a reçu une transfusion de groupe Rhésus non précisé. 1 autre enfant né vivant est mort de maladie hémolytique au cours de l'exsanguino-transfusion. 1 troisième né vivant est mort deux heures plus tard d'hémorragie méningée ; à l'autopsie on a trouvé des stigmates de la maladie hémolytique : gros foie et œdème généralisés. On note aussi un mort-né par iso-immunisation anti-Rhésus (obs. n° 11) et 1 avortement.

— **5 ont été des cinquièmes grossesses** : 2 enfants sont nés vivants et ont présenté tous les deux une maladie hémolytique dont un a guéri spontanément (obs. n° 20) et l'autre est mort au cours de l'exsanguino-transfusion (obs. n° 22). 1 mort né présentait un anasarque fœto-placentaire (obs. n° 21). Enfin, on peut noter deux avortements (obs. n°s 1 et 11).

— **3 ont été des sixièmes grossesses** : 1 seul enfant est né vivant mais est mort quelques heures plus tard de maladie hémolytique (obs. n° 20) ; pour les 2 autres, il s'agissait d'avortement (obs. n°s 21 et 22).

— **2 ont été des septièmes grossesses** qui se sont soldées par deux avortements (obs. n°s 21 et 22).

— **1 seule a été une neuvième grossesse** qui s'est terminée par un avortement déjà précédé d'un avortement à la huitième grossesse (obs. n° 22).

D) LA DERNIÈRE GROSSESSE

Nous constatons le phénomène de fibrinolyse chez les femmes jeunes dont l'âge est compris entre 21 et 37 ans avec un maximum de fréquence entre 25 et 29 ans. Sur 16 observations où l'âge de la patiente est noté, nous constatons 2 cas de fibrinolyse entre 20 et 24 ans, 9 cas entre 25 et 29 ans, 1 cas entre 30 et 34 ans et 4 cas entre 35 et 39 ans.

a) **Avant la mort foétale** les grossesses furent normales et sans histoires dans 20 cas sur 25 observations. Dans l'observation n° 3 de WEINER, la patiente a présenté une pyélite qui a regressé après la mort foétale. Dans l'observation n° 4 du Prof. Pigeaud et du Dr Favre-Gilly, la grossesse fut menacée à 3 mois mais tout est rentré dans l'ordre après un traitement hormonal. Une seule patiente a présenté des ecchymoses à 2 mois de grossesse, c'est l'observation n° 11 de PECKHAN. Une patiente a présenté des malaises et son état nauséeux a entraîné à plusieurs reprises une tendance syncopale, c'est l'observation n° 23 du Dr FAVRE-GILLY et du Dr DEVIC. Une seule a associé une néphropathie gravidique avec hypertension à 15/8,5, une albuminurie et des œdèmes (obs. n° 9 de WEINER).

En somme la grossesse évoluait normalement dans la plupart des cas, durant les 6 premiers mois de la grossesse, date à laquelle survenait la plupart des morts du fœtus in utero par iso-immunisation.

b) **La mort foétale** est survenue avec un maximum de fréquence entre le cinquième et le sixième mois de la grossesse, et a coïncidé le plus souvent avec une augmentation du taux des anticorps anti-Rhésus. Dans 1 cas la mort est survenue à 4 mois de la grossesse, dans 4 cas à 5 mois, dans 15 cas à 6 mois et dans 5 cas à 7 mois.

Au moment de la mort foétale aucune symptomatologie anormale n'est notée chez ces patientes ; au contraire la malade qui présentait une pyélite s'est vue régresser les œdèmes et disparaître la pyurie.

Dans les semaines qui suivent la mort foétale, la rétention du fœtus mort in utero entraîne souvent chez ces patientes une symp-

tomatologie prodromique d'une modification de la crase sanguine : Ecchymoses spontanées, épistaxis, purpura, gingivorragie, saignements vaginaux et hématomes. Ces phénomènes pathologiques ont été constatés chez 16 des 25 observations citées.

Dans 5 observations on ne relève que des ecchymoses spontanées après une rétention de 4 à 8 semaines (obs. n^{os} 3, 4, 20, 21 et 22).

Dans 2 observations on trouve à la fois des ecchymoses et des saignements vaginaux (obs. n^{os} 2 et 12).

Dans 2 observations on trouve à la fois des ecchymoses et des gingivorragies (obs. n^{os} 7 et 18).

Dans 1 observation on trouve à la fois des ecchymoses, des épistaxis et des gingivorragies (obs. n^o 5).

Dans 4 observations on ne relève que des gingivorragies (obs. n^{os} 13, 15, 24 et 25).

Dans 1 observation on constate des hémoptysies, un saignement vaginal (obs. n^o 9).

Dans 1 observation on constate des ecchymoses, un saignement vaginal et une hématurie.

Chez toutes ces patientes, la mort fœtale est survenue entre 5 et 7 mois avec une nette fréquence à 6 mois ; et ces troubles sont apparus après une rétention fœtale de 4 semaines au minimum.

E) L'ACCOUCHEMENT

L'accouchement fut spontané dans 14 cas des observations citées. Parmi ces 14 cas, une seule patiente avait subi plusieurs tentatives de provoquer l'accouchement mais sans succès et finalement elle a accouché spontanément.

L'accouchement fut provoqué chez 4 patientes. Il y a eu un seul cas d'échec, la patiente a subi une hystérotomie.

Enfin, chez 7 patientes on pratique d'emblée, avant tout travail une hystérotomie ou hystérectomie.

Analyse clinique de ces accouchements.

a) Accouchements spontanés : 14 observations.

Dans 4 cas, le travail fut normal et sans hémorragie (obs. n^{os} 1, 13, 14 et 20). Ces 4 patientes ont présenté une hémorragie in-

coercible de la délivrance ; toutes les 4 ont subi un traitement médical curatif, seul le cas n° 1 n'a pas réagi au traitement médical et elle a subi une hystérectomie secondaire. Les suites ont été simples pour toutes les 4. A noter que l'observation n° 14 a accouché spontanément après échec de plusieurs tentatives de provoquer l'accouchement.

Les 10 autres patientes (obs. n°s 2, 3, 6, 8, 10, 11, 12, 15, 19 et 21). ont eu un travail hémorragique. L'accouchement d'un fœtus macéré fut noté dans toutes les observations, sauf les n°s 19 et 21. Une seule patiente a eu une hémorragie minime de la délivrance, c'est l'observation n° 15, mais il faut noter que le taux de fibrinogène ne s'est jamais abaissé chez elle au-dessous de 1,04 gr ‰. Les 9 patientes restantes ont toutes présenté une hémorragie importante de la délivrance constituée d'un sang incoagulable. 5 de ces 10 patientes ont eu un traitement préventif. 3 parmi elles : les observations n°s 3, 15, 21 avec des perfusions de fibrinogène, la dernière a eu de plus, du sang. Les 2 observations n°s 8 et 10 ont eu uniquement du sang comme traitement préventif. Toutes les 10 ont subi un traitement médical curatif constitué de fibrinogène, de sang et d'ocytociques. 1 seule a subi une hystérectomie pour échec du traitement (obs. n° 11).

b) Accouchements provoqués : 4 cas.

L'accouchement fut provoqué dans les observations n°s 4, 22, 23 et 25. Dans l'observation n° 4, l'accouchement fut provoqué par ponction amniotique après que l'on ait constaté un phénomène de fibrinolyse au laboratoire. 4 jours après elle a accouché et une hémorragie incoercible s'est installée aussitôt après la délivrance qui, malgré les traitements ne s'est pas arrêtée. La malade est morte dans un tableau de collapsus. Dans l'observation 22, le travail fut déclenché 4 jours après la date théorique du terme successivement par la quinine, l'huile de castor et un ocytocique. L'accouchement s'est produit 24 heures après, elle a perdu pendant et après l'accouchement 850 cc de sang incoagulable. Dans l'observation n° 23, l'évacuation utérine a été obtenue par dilatation du col aux bougies sous anesthésie générale au nesdonal. La mort fœtale est survenue à 4 mois ; l'accouchement est provoqué à 6 mois de grossesse, l'hémorragie s'est installée après la

délivrance, la malade a reçu un traitement médical à base de sang, de fibrinogène, de plasma et un tamponnement intra-utérin avec pinces de Museux sur le col. L'hémorragie s'est arrêtée au bout de 20 heures.

Dans l'observation n° 25, le travail a été déclenché par perfusion de 10 unités de post-hypophyse, après avoir constaté au laboratoire un bilan de coagulation indiquant une fibrinolyse nette avec protéolyse. La malade a reçu un traitement préventif à base d'acide epsilon amino-caproïque (Hémocaprol) le 5 juin, de l'inhibiteur pancréatique de Kunitz (Iniprol) le 7 juin, et une solution de fibrinogène le 8 juin. Le 11 juin, le travail fut provoqué et l'accouchement s'est produit le même jour. Aussitôt après la délivrance une hémorragie d'1,5 l de sang s'est produite qui a cédé à l'injection intraveineuse de 2 millions d'unités d'Iniprol et à la perfusion rapide de 5 gr de fibrinogène ; 500 cc de sang et 500 cc de plasma ont été perfusés.

c) Hystérotomies et hystérectomies d'emblée dans 7 cas.

Dans les observations n°s 5, RATNOFF ; 7 et 9, WEINER ; 16, 17, 18, PRITCHARD ; 24, CARLTON ; une intervention chirurgicale : soit une hystérotomie, soit une hystérectomie, a été indiquée d'emblée avant l'installation de tout travail. La hantise d'une hémorragie incoercible de la délivrance semble forcer la main à WEINER et PRITCHARD qui groupent à eux seuls 5 interventions sur 7 observations ; et ce dernier sur 5 observations publiées par lui, il y a eu 3 interventions dont l'indication est basée uniquement sur le taux très abaissé du fibrinogène.

CHAPITRE IV

ÉTUDE BIOLOGIQUE ANALYTIQUE DES 25 OBSERVATIONS

A) Bilan immunologique :

Pendant les 6 premiers mois de la grossesse, celle-ci évoluait normalement. Les analyses biologiques ont porté pendant cette période sur la recherche des anticorps anti-Rhésus et leur évolution. Les recherches immunologiques ont été effectuées dans 13 observations (n^{os} 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 20, 21, 25). De ces recherches nous constatons une augmentation progressive du taux d'anticorps anti-Rhésus ; la mort foétale coïncide avec cette augmentation qui continue d'ailleurs après l'obitus foetal. Dans toutes ces observations, le taux d'anticorps incomplet variait entre 1/16 et 1/2048. Dans trois observations seulement une étude immunologique avant, au moment et après la mort foétale a été effectuée, ce sont les observations n^{os} 4, 5 et 25 du Pr. PIGEAUD et du Dr FAVRE-GILLY et de RATNOFF.

L'observation n^o 4, montre que le taux au troisième mois de la grossesse était de 1/64, il y a eu menace d'avortement, à 6 mois, au moment de la mort du fœtus, le taux était toujours à 1/64 ; au huitième mois, ce taux a passé à 1/2048 ; par contre il n'y avait pratiquement pas d'anticorps complets aux troisième et sixième mois et leur taux était de 1 au huitième mois.

Dans l'observation n^o 5, la mort foétale est survenue le 31 juillet, les anticorps ont été recherchés à trois périodes :

- du 30 juillet au 7 octobre : 1/16.
- du 30 octobre au 7 novembre : 1/32.
- et après le 15 novembre : 1/2048.

Dans l'observation n° 25, l'enfant est mort en avril ; les recherches d'anticorps effectuées le 10 avril ont montré un taux à 1/1024 et le slide test, le tube test et le test de COOMBS indirecte étaient tous positifs. Le 24 avril, le taux d'anticorps est trouvé à 1/2048.

B) Bilan de coagulation :

a) **Au moment de la mort fœtale :** les examens hématologiques effectués n'ont montré aucune anomalie dans le processus de coagulation. Le temps de saignement, le temps de coagulation, la rétraction du caillot et sa lyse, le nombre des plaquettes, le taux de prothrombine, le temps de Quick ont été normaux chaque fois que ces examens ont été pratiqués.

b) **A partir de la cinquième semaine de rétention du fœtus mort in utero :** qui est le temps minimum pour l'apparition de quelques symptômes cliniques chez ces patientes, nous constatons l'apparition de troubles sanguins non observés au moment même de la mort fœtale. Au moment de l'apparition de ces symptômes prodromiques constitués d'ecchymoses spontanées, d'épistaxis, de purpura, de gingivorragie, de saignements vaginaux et d'hématomes ; il y a presque toujours une diminution du nombre des plaquettes et si le temps de coagulation reste le plus souvent normal, on note par contre une lyse rapide du caillot qui aboutit à la formation d'un micro-caillot et parfois à sa disparition complète ; parfois nous avons la formation d'un micro-caillot initial et parfois le sang reste complètement incoagulable. Le taux de fibrinogène est diminué et parfois bien au-dessous du taux critique qui est de 1 gr %, le temps de Quick était souvent allongé, par contre les tests hépatiques étaient normaux chaque fois qu'ils ont été recherchés.

Pendant la semaine qui précède le travail. Dans l'observation n° 25, nous trouvons le 4 et le 10 juin un abaissement très net des taux de 3 facteurs : le fibrinogène (Facteur I), la proaccéléline (Facteur V) et le facteur anti-hémophilique (Facteur VIII). L'allongement du temps de thrombine s'explique probablement par la fibrinopénie, celui du temps de Quick par l'hypoaccélélinémie, le trouble de la consommation de la prothrombine par le déficit en

facteur V et en facteur VIII. Le thromboélastogramme reflète à la fois la fibrinopénie par le défaut d'élasticité maxima et la diminution du facteur V et du facteur VIII par les allongements de R et de K. La fibrinolyse peut être affirmée par la lyse du caillot en tube, la méthode des trois pesées de fibrine et le raccourcissement du temps de lyse des euglobulines ; c'est la fibrinolyse qui paraît responsable de la fibrinopénie ; par analogie on peut attribuer à une protéolyse la diminution du facteur V et du facteur VIII.

c) **Pendant le travail** : nous avons constaté un travail hémorragique dans 11 observations : n^{os} 2, 3, 6, 8, 10, 11, 12, 15, 19, 21 et 22. Au moment de cette hémorragie, les tests biologiques ont montré un temps de coagulation normal dans 2 cas : n^{os} 8 et 10 ; mais la lyse du caillot s'est faite en 30 minutes. Dans 3 autres cas : n^{os} 3, 6 et 11, un micro-caillot initial s'est formé, la lyse est obtenue en 15 minutes pour le cas n^o 3 et en 10 minutes pour le cas n^o 11, elle n'a pas été notée pour le cas n^o 6. Ce temps de coagulation est de 15 minutes dans le cas n^o 2 et la lyse est complète en 15 minutes. Dans l'observation n^o 21, le sang n'a pas coagulé au bout de 45 minutes ; et dans les observations n^{os} 12, 19 et 22, il n'y a pas eu de recherches hématologiques au cours du travail, vue que l'hémorragie chez elles était insignifiante. Dans l'observation n^o 15, le temps de coagulation n'est pas noté ; par contre le taux de fibrinogène est trouvé à 1 gr, 17 %.

Dans la plupart de ces observations le taux de fibrinogène au moment de l'hémorragie oscille entre 0 et 1;17 gr %, le nombre des plaquettes est abaissé dans les observations n^{os} 2, 3, 15, 21, 22, mais cette chute du nombre des plaquettes n'a jamais été alarmante, sauf dans le cas 21 où leur nombre est nul.

d) **Immédiatement après la délivrance** : c'est la période où le syndrome hémorragique éclate : sur 25 patientes citées, il y a eu 17 hémorragies incoercibles de la délivrance.

Si nous écartons les cas où une intervention par voie haute, est pratiquée avant toute installation du travail et toute hémorragie et qui sont au nombre de 7 (obs. n^{os} 5, 7, 9, 16, 17, 18 et 24) nous avons 18 observations ; avec hémorragie dans 17 cas sur 18.

La seule femme qui n'ait pas eu d'hémorragie de la délivrance

est celle de l'observation n° 15 ; chez elle le taux de fibrinogène n'a jamais baissé au-dessous de 1,04 gr %.

Les deux observations n° 1 et 11 n'ont pas réagi au traitement médical. Dans la première, le temps de coagulation est d'une minute et la lyse est complète en 10 minutes. Dans la seconde, le temps de coagulation est de 3 minutes mais au bout de 10 minutes il ne reste qu'un micro-caillot. Toutes les deux ont subi une hystérectomie secondaire et le bilan de coagulation s'est normalisé rapidement après l'intervention. Les 2 observations 4 et 14 ont abouti au décès de ces deux patientes : la première par collapsus (il n'a pas été pratiqué un bilan sanguin après l'accouchement), la seconde par insuffisance rénale (elle a eu des transfusions massives et il n'a pas été pratiqué chez elle non plus de bilan sanguin après la délivrance).

Il reste 13 observations où un bilan hématologique a été fait ; ou bien avant tout traitement, ou bien après un traitement par transfusion sanguine ou perfusion de fibrinogène et de plasma (obs. n°s 2, 3, 6, 8, 10, 12, 13, 19, 20, 21, 22, 23 et 25). Nous constatons que le temps de coagulation est tantôt raccourci, tantôt prolongé ; il oscille entre 1 minute et 17 minutes ; le temps de lyse du caillot est toujours raccourci, oscillant entre 10 minutes et 14 heures ; parfois le caillot ne se forme pas, le taux de fibrinogène oscille entre 0 gr et 0,46 gr %, le temps de la thrombine est allongé par rapport à celui du témoin (obs. n°s 21 et 25). L'observation n° 20 montre que le pic électrophorétique du fibrinogène plasmatique est absent pendant l'hémorragie, il est retrouvé le lendemain ; mais l'électrophorèse des lipido-protéines du plasma pendant l'hémorragie montre une fraction nouvelle, colorable par le noir soudan et qui rentre dans la catégorie des lipides libres, elle a disparu après la guérison. Il peut s'agir de la thromboplastine circulante (Hypothèse MAHON), malheureusement il n'a pas été fait une analyse chimique de cette substance. Dans l'observation n° 25 les bilans de coagulation avant l'accouchement et immédiatement après, sont tout à fait comparables. Le test de formation du caillot montre un micro-caillot, le taux de fibrinogène est de 0,45 avant et de 0,2 % après l'accouchement, le taux de proaccélélerine est inférieure à 20 %, et celui de facteur antihérophilique A est inférieur à 15 %, le temps de Quick est allongé, le trouble de la consommation de la prothrombine et celui du test

de BIGGS plasmatique persiste, le temps de lyse des euglobulines est inférieur à 3 heures. Le thromboélastogramme a une amplitude insuffisante et un allongement de R et de K.

e) Dans les suites de la délivrance.

Sur les 25 observations citées, il y eut 3 décès, 2 après traitement médical (obs. n^{os} 4 et 14) et un après une hystérotomie pratiquée avant l'installation de tout travail (obs. n^o 9).

Les 22 observations restantes se départagent en celles qui ont réagi au traitement médical et celles qui ont subi une intervention chirurgicale.

14 observations de femmes ayant reçu un traitement médical (obs. n^{os} 2, 3, 6, 8, 10, 12, 13, 15, 19, 20, 21, 22, 23 et 25) ; toutes ces patientes ont présenté des troubles profonds de la coagulation immédiatement après la délivrance. Elles ont été traitées par des transfusions massives de sang, de plasma et de fibrinogène ; une seule a eu du gluconate de calcium, du sulfate de protamine, des corticoïdes et 1 litre de sang (cas 13). La dernière (cas 25), a eu de l'inhibiteur pancréatique de KUNITZ (Iniprol) 2 millions d'unités I.P., du sang, du plasma et 5 gr de fibrinogène ; chez elle, l'hémorragie a diminué progressivement et s'est arrêtée le 11 juin, deux heures après la délivrance. A partir de ce moment les bilans de coagulation pratiqués le 12 juin, le 14 juin, le 17 juin et le 4 juillet, indiquent tous un temps de coagulation normal, un thromboélastogramme normal, un temps de HOWELL normal, un temps de thrombine normal et un temps de QUICK normal ; il n'y a plus de trouble de la consommation de la prothrombine ni de la génération de la thromboplastine ; le taux de fibrine se maintient autour de 2,5 gr par litre, le taux de pro-accéléline est supérieur à 80 % et celui de facteur anti-hémophilique A supérieur à 100 % sans que la malade ait reçu la moindre médication. Néanmoins, l'attention est attirée par une fibrinolyse apparaissant à la deuxième pesée de fibrine aux examens des 14 et 17 juin et un temps de lyse des euglobulines inférieur à 3 heures aux examens des 17 juin et 4 juillet. On a l'impression que trois semaines après l'accouchement, persiste un petit processus fibrinolytique, insuffisant pour entraîner des troubles patents de la coagulation. Dans les 13 observations restantes les examens sanguins se sont normalisés progressivement et ils sont satisfaisants huit jours après l'hémor-

ragie et le traitement médical ; le temp de coagulation s'est normalisé aussitôt après l'installation du traitement mais la lyse rapide du caillot persistait, elle se produisait après plusieurs heures ; le taux de fibrinogène est passé en quelques heures à 2 gr ‰ dans les observations n^{os} 3, 13, 20 et 22 ; dans tous les autres cas ce taux s'est normalisé au bout d'une semaine.

9 patientes ont subi des hystérotomies ou hystérectomies ; 2 après échec du traitement médical, ce sont les observations I et II. Les autres sont des interventions pratiquées avant toute installation du travail (obs. n^{os} 5, 7, 9, 16, 17, 18 et 24). Chez toutes ces patientes le taux de fibrinogène s'est normalisé progressivement et à la sortie de l'hôpital le bilan de coagulation était satisfaisant. Deux parmi elles, ont accusé immédiatement après l'opération une remontée du taux de fibrinogène à 2,08 gr ‰ dans l'observation n^o 7 et un taux presque normal dans l'observation n^o 16.

Considérations pathogéniques.

A la suite des travaux de SCHNEIDER, beaucoup d'auteurs pensent au passage d'une substance thromboplastinique d'origine foeto-annexielle dans la circulation maternelle et transforme le fibrinogène en fibrine provoquant ainsi une défibrination du sang circulant par coagulation massive intravasculaire. Cela n'a été vérifié que dans des cas particuliers d'embolie amniotique massive ou d'un large décollement placentaire où une issue fatale avait conduit à une vérification anatomique. Nous ne pouvons pas admettre cette conception pour nos observations. Sur les trois cas mortels que nous avons rapportés, une seule vérification anatomique a été pratiquée et elle n'a pas fait état de coagulation intravasculaire. Sur les 22 autres observations on s'explique mal la conception d'une coagulation intravasculaire qui est suivie d'une guérison rapide et d'une récupération parfaite.

La fibrinolyse paraît être la théorie la plus satisfaisante dans les cas d'iso-immunisation anti-Rhésus, elle a été démontrée dans les 3 observations lyonnaises par plusieurs techniques. Elle a été retrouvée dans la grande majorité des observations qu'on a rapporté. On peut supposer qu'une substance activatrice tissulaire

née de la lyse du fœtus ou de la dégénérescence du placenta ou encore d'une nécrose de la caduque passerait dans la circulation et aurait soit une action fibrinolytique directe, soit un effet activateur sur les proenzymes inactifs du plasma.

Ainsi le taux élevé d'anticorps anti-Rhésus retrouvé dans la plupart des observations ne paraît pas être responsable directement de l'activité lytique, mais seulement indirectement, en provoquant la mort du fœtus. La rétention prolongée du fœtus mort in utero est due à une activité persistante du placenta qui survit à la mort fœtale dans le cas précis d'iso-immunisation et continue son activité endocrine. Dans notre observation n° 25, nous avons noté que, 40 jours après la mort du fœtus in utero (4 juin), des dosages ont montré 6.360 unités d'œstrogènes totaux et le coefficient œstrogénique à 100.

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC, PRONOSTIC ET TRAITEMENT

A) DIAGNOSTIC POSITIF

Il se fait en deux étapes, clinique et biologique. La clinique n'offre qu'un diagnostic de présomption, la biologie fournit un diagnostic de certitude.

1°) Diagnostic clinique de présomption :

Il s'agit presque toujours d'une multipare, sauf dans le cas exceptionnel où la patiente a été déjà immunisée contre le facteur Rhésus par une transfusion sanguine.

On relève souvent dans son passé obstétrical des histoires d'enfants nés ictériques, ou des morts-nés, ou de grossesses interrompues, et dans bien des cas on sait déjà qu'elle présente une immunisatoïn anti-Rhésus active.

On se trouve alors en présence d'une malade dont la grossesse a déjà dépassé 5 mois ; on peut affirmer la mort du fœtus in utero par la disparition des mouvements fœtaux et des bruits cardiaques; par l'arrêt du développement de l'utérus et par la radiologie. Cette patiente ne présente aucun trouble immédiatement après la mort du fœtus, mais un mois plus tard, elle peut commencer à présenter du purpura des ecchymoses, des épistaxis ou des gingivorragies de saignement vaginaux ; mais il arrive aussi qu'elle ne présente pas la moindre tendance hémorragique.

Que l'on s'y attende ou non, l'accouchement du fœtus macéré risque d'être suivi d'hémorragie abondante et même incoercible de la délivrance.

2°) Diagnostic biologique de certitude :

Les examens biologiques peuvent être pratiqués, soit avant l'accouchement, chez une femme dont on sait la grossesse inter-

rompue, soit au moment de l'accouchement, dans le cas où on la voit pour une hémorragie de la délivrance, sans avoir encore la notion de son immunisation anti-Rhésus. Le trouble biologique n'apparaît qu'après un délai de 4 semaines après la mort du fœtus in utero.

— La mesure **du temps de coagulation complet** en tube, peut montrer : une redissolution du caillot, on constate alors une prise en masse, suivie d'un micro-caillot secondaire, puis de la disparition du caillot ; mais on peut aussi voir un micro-caillot d'emblée, dans le cas où le taux de fibrinogène est déjà bas.

— **La thrombélastographie** peut montrer une image caractéristique en quenouille, mais le thrombélastogramme reste souvent normal, à l'opposé.

— **Le temps de lyse des euglobulines** risque d'être inférieur à 3 heures.

— **La méthode des trois pesées de fibrine** peut indiquer s'il y a seulement fibrinolyse ou fibrinogénolyse.

— **Le temps de thrombine** est le plus souvent allongé, il peut être infini.

— **Les dosages de fibrinogène, de proconvertine, de proaccélélerine et du facteur antihémophilique A (facteurs VIII)** peuvent indiquer des abaissements importants des taux de ces facteurs.

En réalité, ces données correspondent surtout à des fibrinolyse modérées telles que l'on constate au cours de la rétention fœtale.

Mais au cours de l'accouchement on est souvent en présence d'une incoagulabilité sanguine complète qui rend impossible toutes les mesures décrites. On doit aussi soupçonner la fibrinolyse et mettre en train les épreuves qui permettront de la vérifier : mélange du plasma ou du sérum à tester et d'un plasma témoin, ou d'un caillot standard fibrinogène-thrombase, permettant de constater le pouvoir lytique du plasma ou du sérum à tester.

En pratique : le diagnostic positif se fait dans deux cas assez différents :

— en période de grossesse, avec la notion de mort du fœtus et d'iso-immunisation anti-Rhésus, la constatation d'un micro-

caillot, l'épreuve de Von KAULLA, la thromboélastographie et la méthode des 3 pesées doivent être menées de front pour permettre de dépister une petite fibrinolyse souvent latente. Des résultats négatifs doivent faire procéder à des examens réitérés. Nous avons le temps d'attendre 24 heures, la réponse de la plupart de ces épreuves.

— si la malade, dont on ignorait le passé et la notion d'immunisation anti-Rhésus, n'est vue qu'au moment de l'accouchement du fœtus macéré et des hémorragies de la délivrance, on risque d'être en présence d'une incoagulabilité sanguine complète, que seules les épreuves indirectes de mélange permettront d'attribuer à une fibrinolyse, mélange du sérum à tester avec un plasma témoin, ou avec un caillot standard de fibrinogène-thrombase. Le temps de thrombine est infini. Ou bien on est en présence d'un temps de coagulation plus ou moins normal mais le caillot formé lyse rapidement pour laisser un micro-caillot secondaire ; ou bien on a la formation d'un micro-caillot d'emblée. Dans ces deux cas le temps de thrombine est allongé, le taux de fibrinogène est abaissé et seules les épreuves indirectes de mélange permettront de déceler le pouvoir lytique du sérum.

B) DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

1°) **Pendant la durée de la rétention** : le diagnostic différentiel se pose soit avec des états hémorragiques non fibrinolytiques.

— Placenta prævia : mais ce diagnostic est vite éliminé par le contexte clinique de mort du fœtus in utero, et par le toucher vaginal.

Soit avec des fibrinolyse latentes :

— Petits décollements du placenta, mais là l'enfant est vivant et il y a des petites douleurs constantes ou intermittentes.

— La rétention du fœtus mort in utero par d'autres causes que l'iso immunisation (FRIK). La malade peut présenter les mêmes symptômes sauf que son groupe Rhésus est positif.

2°) **Pendant le travail**, on peut discuter :

- le placenta prævia qu'on élimine par le toucher vaginal.
- l'embolie amiotique, mais là il y a un phénomène de choc subit et l'enfant est vivant.
- le décollement prématuré du placenta. Le contexte clinique est différent, il y a une hypertension artérielle, de l'albuminurie, la mort fœtale subite et l'utérus hypertonique qui augmente de volume.

3°) **Après la délivrance** : on sait qu'on a affaire à un fœtus macéré et longtemps retenu après sa mort mais cependant on élimine :

- une plaie des voies génitales par un examen attentif moyennant deux valves.
- l'inertie utérine, qui le plus souvent ne peut être discuté, à cause de la bonne contraction utérine que présente la plupart de ces femmes après la délivrance. Néanmoins on prescrit des ocytociques.
- une rétention placentaire ou une brèche utérine qu'on vérifiera par une révision utérine.

En conclusion le diagnostic différentiel se pose peu.

C). PRONOSTIC

Le pronostic dépend du traitement. Il semble que le traitement médical ait amélioré le pronostic de ces malades. Le taux de fibrinogène revient rapidement à la normale. Les autres facteurs de la coagulation récupèrent leur taux en quelques jours. Cependant il se peut que le processus fibrinolytique persiste un certain temps mais à l'état latent incapable de déborder le système inhibiteur. Dans notre observation n° 25, ce phénomène de fibrinolyse a été retrouvé 3 semaines après l'accouchement, mais ce petit processus fibrinolytique était insuffisant pour entraîner des troubles patents de la coagulation.

Mais malgré le progrès de la thérapeutique antifibrinolytique, on trouve encore des cas mortels de fibrinolyse dus ou bien à une nécrose rénale ischémique, ou à des hémorragies généralisées touchant surtout les centres nerveux.

D) TRAITEMENT

Le traitement d'une fibrinolyse, latente ou aiguë, comporte selon le cas, plusieurs impératifs :

— Lutter contre la fibrinolyse par des inhibiteurs de la fibrinolyse.

— Lutter contre la déperdition sanguine et ses conséquences, le shock et le collapsus par des médications substitutives.

— Supprimer l'agent de protéolyse par des procédés obstétricaux et chirurgicaux.

1°) Les antifibrinolytiques :

L'arsenal thérapeutique s'est enrichie depuis quelques années d'agents spécifiques antifibrinolytiques. Ce sont des anti-enzymes, nous les citons simplement ici, leur étude détaillée a été faite au chapitre de physiopathologie.

— L'inhibiteur pancréatique de Kunitz (INIPROL).

— L'inhibiteur parotidien de Frey (ZIMOPHREN), tous les deux sont des substances extractives.

— L'acide Epsilon-Amino-Caproïque (HEMOCAPROL - CAPRAMOL) qui est un produit de synthèse.

2°) Les médications substitutives et antishock ; nous avons à notre disposition le sang, le plasma, le fibrinogène, les ocytociques, l'hémisuccinate d'hydrocortisone, l'oxygénothérapie et les analeptiques cardio-vasculaires.

3°) Les précédés obstétricaux ou chirurgicaux :

a) Obstétricaux :

— Accouchement provoqué avant l'installation de la fibrinolyse (Prophylaxie).

— Accouchement provoqué dans le cas où la fibrinolyse s'est déclarée.

b) Chirurgicaux :

— Hystérotomie (à éviter).

— Hystérectomie secondaire.

Indications : nous adoptons dans nos indications une classification chronologique depuis la mort du fœtus in utero jusqu'à la délivrance.

1°) Dans la période des 4 semaines qui suivent immédiatement la mort fœtale, et qu'il n'existe pas encore de fibrinolyse, nous pensons qu'une évacuation utérine prophylactique est indiquée. Elle aura deux effets bénéfiques : prévenir une fibrinolyse et ses dangers ; délivrer la patiente d'un état émotionnel provoqué par l'idée de porter en elle un enfant mort.

Les inconvénients dans l'évacuation provoquée ce sont les traumastimes qu'on crée au niveau du col.

2°) Au delà d'un mois de rétention après la mort fœtale ; la malade peut présenter une fibrinolyse latente sans aucune manifestation clinique, mais simple découverte de laboratoire au cours d'un bilan systématique. Là nous pouvons préconiser un traitement antifibrinolytique et suivre l'évolution par des examens de laboratoires répétés.

L'acide epsilon amino-caproïque paraît être le produit de choix dans ces états latents de fibrinolyse. Qu'il soit donné par la voie buccale ou intraveineuse il semble qu'il arrête le processus fibrinolytique, mais son élimination rapide oblige à renouveler les doses toutes les 4 heures. La dose utile se situe entre 0,25 gr et 0,4 par kilogramme de poids et par 24 heures. Parfois nous avons des intolérance à l'acide epsilon amino-caproïque.

Dans ce cas latent de fibrinolyse il y a une diminution du taux de fibrinogène, et on peut essayer l'action conjuguée de l'Iniprol et du fibrinogène. L'Iniprol semble arrêter momentanément le processus fibrinolytique mais n'agit pas sur le taux de fibrinogène : la perfusion de fibrinogène corrige momentanément les effets de la fibrinolyse, mais sans agir sur la fibrinolyse elle-même, qui persiste.

Ici aussi nous proposons la provocation artificielle du travail par perfusion de post-hypophyse (obs. n° 25) en mettant à notre disposition tous les moyens pour juguler une hémorragie de la délivrance si elle se déclare.

3°) Dans le cas où la patiente présente après un mois de rétention une fibrinolyse hémorragique avec ecchymoses, purpura, épistaxis et gingivorragies. Là nous pensons qu'il est indiqué d'évacuer le plus tôt possible l'utérus. Nous prescrivons de l'Iniprol et du fibrinogène comme traitement préventif, avant de déclencher artificiellement le travail par une perfusion de post-hypophyse.

4°) Une fois nous avons déclenché artificiellement le travail, nous pouvons nous attendre à des hémorragies plus ou moins grave de la délivrance. Dans ce cas, toutes les précautions sont prises à l'avance. Si la perfusion de post-hypophyse est toujours en cours nous la gardons en augmentant son débit, sinon nous prescrivons des ocytociques : méthergin par la voie intraveineuse ; post-hypophyse par la voie intramusculaire, ou intraveineuse directe après dilution, ce qui fait diminuer le débit sanguin du fait des contractions utérines exagérées.

Le traitement antifibrinolytique : nous prescrivons de l'Iniprol par la voie intraveineuse directe (2 millions d'unités) suivi d'une perfusion continue d'Iniprol, et il ne faut pas hésiter à réinjecter de l'Iniprol en intraveineux direct si l'hémorragie ne s'arrête pas.

En même temps nous prescrivons un traitement substitutif à base de fibrinogène et si la patiente présente un état de choc, nous prescrivons du sang du plasma de l'oxygénothérapie, de l'hémisuccinate d'hydrocortisone intraveineux et des tonicardiaques.

5°) Nous sommes devant une patiente qui présente une hémorragie de la délivrance après avoir accouché d'un macéré, nous ignorons tout du passé de cette malade. Une fois que le diagnostic de présomption de fibrinolyse est posé, il faut mettre tout en œuvre du point de vue thérapeutique et lutter avec les moyens du bord en attendant l'arrivée des médicaments spécifiques. Alors on met en cours simultanément les ocytociques, les transfusions sanguines, les perfusions de plasma et de fibrinogène, l'hémisuccinate d'hydrocortisone et les tonicardiaques. Il ne faut pas se désespérer, notre observation n° 23 est un bel exemple de réussite de cette thérapeutique d'urgence.

6°) L'hystérectomie reste le traitement auquel on a recours en dernier, quand l'hémorragie ne cède pas au traitement médical. On la pratique sous couvert d'antifibrinolytique, de fibrinogène et de transfusion sanguine massive.

7°) Quant à l'hystérotomie elle n'est plus indiquée que dans le cas exceptionnel où la femme présente une fibrinolyse aiguë hémorragique avant tout travail, et chez qui le déclenchement artificiel de l'accouchement demeure sans succès. L'hystérotomie doit être pratiquée sous couvert d'anti-fibrinolytiques et de fibrinogène.

8°) Dans les suites de ces hémorragies, il faut multiplier les bilans hématologiques. On constate parfois une anémie ou un taux abaissé d'hémoglobine, parfois ce sont les protéines sanguines qui sont touchées, et souvent on est amené à pratiquer des transfusions sanguines ou de plasma pour corriger ces troubles. D'autres fois le processus fibrinolytique continue d'exister longtemps après la phase aiguë hémorragique, mais à l'état latent, il faut le surveiller pendant plusieurs semaines et à la moindre aggravation donner des antienzymes pour l'arrêter.

CONCLUSIONS

1°) Il s'agit de femmes jeunes. Quelques-unes ont été immunisées à l'occasion de transfusion de sang Rhésus positif, mais la plupart présente une iso-immunisation d'origine gravidique.

La grossesse s'est toujours interrompue par la mort du fœtus in utero survenue au cinquième, sixième ou septième mois de la grossesse.

Dans les 25 observations on a noté une rétention prolongée du fœtus mort in utero ce qui témoigne de l'influence exercée par la persistance de la vitalité placentaire sur la date de déclenchement du travail.

Au cours de cette période de rétention on a pu dans certain nombre d'observations noter des manifestations hémorragiques : ecchymoses, épistaxis, purpura et gingivorragies.

Au moment du travail, les malades non particulièrement surveillées, ont toutes présenté des hémorragies graves. Pour les autres, malgré un traitement prévu à l'avance, a existé cependant une tendance hémorragique.

2°) Biologiquement on trouve dans la plupart des cas des taux assez élevés des anticorps anti-Rhésus dès les premiers mois de la grossesse. Ces taux s'élèvent encore après la mort du fœtus in utero.

La fibrinolyse, qu'elle se révèle simplement par des phénomènes cliniques (ecchymoses, épistaxis, etc...) ou qu'elle soit dépistée sérologiquement, n'apparaît jamais dans les jours qui suivent la mort du fœtus in utero et il semble que le délai de 4 semaines est nécessaire pour que cette fibrinolyse se manifeste.

3°) Le mécanisme d'apparition de ces fibrinolyse n'est pas éclairci, il s'agit de perturbation dans les groupes des activateurs et des freinateurs de la fibrinolyse, mais l'origine exacte n'est pas précisée ; peut-être peut-on évoquer le rôle des nécroses tissulaires au niveau de la caduque en cas de mort du fœtus in utero.

4°) Dans une certaine proportion des cas le diagnostic de l'existence de fibrinolyse plus ou moins longtemps avant l'accouchement a pu être fait, et notre observation personnelle n° 25, est un assez bel exemple de dépistage précoce. Mais d'autres fois c'est à l'occasion d'une hémorragie très grave de la délivrance que se révèle la fibrinolyse.

5°) Au point de vue thérapeutique on doit discuter d'abord de l'interruption artificielle de la grossesse. En faveur de l'accouchement provoqué milite le désir de ne pas accentuer la fibrinolyse par la persistance de la rétention de l'œuf in utero. Par ailleurs, l'accouchement provoqué (car sauf exception, il ne saurait être question d'hystérotomie) présente des petits risques d'origine traumatique. Dans notre observation nous avons opté pour l'interruption thérapeutique de la grossesse. Par ailleurs se pose la question d'une prophylaxie et en cas de mort du fœtus in utero, au cours d'une grossesse hétérospécifique, il paraît indiquer de provoquer rapidement l'évacuation utérine avant que ne se constitue la fibrinolyse.

Le traitement médical prophylactique et curatif est actuellement bien réglé : transfusion pour maintenir la volémie et utilisation des inhibiteurs d'enzymes fibrinolytiques. Il ne faut pas oublier le rôle très important des ocytociques qui en déterminant de fortes contractions utérines après la délivrance, limitent le débit sanguin.

Vu et Permis d'imprimer.

LYON, le 22 Décembre 1964

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS.

Vu et approuvé :

Le Doyen,
J.F. CIER

Le Président de la Thèse,
H. PIGEAUD

BIBLIOGRAPHIE

AUPY, HILDEN et BONHOMME. — Hémorragies obstétricales par afibrinémie. *Revue de Médecine*, Nov. 1960.

BARRIER. — Les hémorragies par incoagulabilité sanguine en obstétrique. *Maternité*, 1955, 4, N° 1, 25-30.

BARRY, GEOGHEGAN et SHEA. — Acquired fibrinopenia in pregnancy. *Brit. med. journal*, 1955, 11, 287.

BEROUTI J. — Le syndrome d'incoagulabilité sanguine acquise en obstétrique. Thèse (Beyrouth), 1959. *Revue Française de Gynécologie*, 1960, 55 (2), 161.

BEJOT. — Syndromes fibrinolytiques. *Gaz. Méd. de France*, 1960, 9, 1131.

BIGGS et MACFARLANE. — Coagulation and its disorders. *Human Blood*, 1959.

BRET J. et SENÈZE J. — Les accidents hémorragiques d'acoagulation dans le cadre obstétrical. *Revue du Praticien*, 1955, V, 2175-2179.

BROCHIER A., GABRIEL H., JOUVENCEAUX A. et THOUVEREZ J.-P. — Fibrinolyse après curage digital pour grossesse arrêtée, traitement médical, guérison. *Bull. Fédér. Soc. Gynéc. et Obstétr.*, 1955, 7, 3, 301.

CAEN J. — La fibrinolyse et son traitement. *Vie Médicale*, 1958, 39, 1131.

CARLTON N., ADAM M.D. SAM J., CROWBY M.D., WINSTON et SALEM N.C. — Hypofibrinogenemia. Report of a case managed by cesarean hysterectomy. *Amer. Journ. of Obstetr. and Gynecol.*, 1959, vol. 1, 382.

CASSAGUE L. — Contribution à l'étude des hémorragies obstétricales par déficit en fibrinogène. Thèse, Paris, 1960.

CAVAROC, CUVILIER et TERASSE. — Fibrinolyse, conceptions actuelles, utilisation thérapeutique. Presse Médicale, 1961, 69, 27, p. 1239.

CROIZAT P. et FAVRE-GILLY J. — La fibrinolyse médicale. Hémostase, 1961, 1, 303-303.

CROIZAT P. et FAVRE-GILLY J. — Etude statistique de 180 cas de fibrinolyse dépistés au cours de huit années de recherche systématique au laboratoire. Hémostase, 1961, 1, 309-315.

CROIZAT P., FAVRE-GILLY J. et THOUVEREZ J.P. — Hémostase et coagulation. Techniques usuelles, 1962. (Collection « techniques de base » 3).

DELARUE et DENCEUD. — Syndrome hémorragique par défibrination au cours d'une rétention prolongée du fœtus. Société de Gynécologie et d'Obstétr., Lille. - Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1955, 7, 4, 424-429.

DUBOIS J. — Apoplexie utéro placentaire. Hémorragie secondaire par afibrinémie. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1954, 6, 4, 522-524.

DUPAY A. — Les hémorragies par incoagulabilité sanguine en obstétrique. La France Médicale, 1955, octobre, N° 10.

FAVRE-GILLY J. — Fibrinolyse et grossesse interrompue par sensibilisation au facteur Rh. Considération sur les diathèses hémorragiques fibrinolytiques. Revue d'Hématologie, 1952, 7, 60-71.

FAVRE-GILLY J. — Le traitement des déficits en fibrinogène. Journées thérapeutiques de Paris, 1956, p. 139.

FAVRE-GILLY J. et coll. — Fibrinolyse aiguë hémorragique associée à une hémolyse aiguë par septicémie post-abortum à perfringus. IX^e Congrès Soc. Europ. Hématol., 1963, Lisbonne.

- FAVRE-GILLY J. et DEVIC G. — Un nouveau cas de fibrinolyse hémorragique grave en obstétrique. Rôle d'une interruption de grossesse par immunisation anti-Rhésus. Guérison. Lyon Médical, 1958, 22 juin, N° 25, 921-930.
- FAVRE-GILLY J., POTTON F. et POTTON-LAFUMA. — La fibrinolyse et les diathèses hémorragiques fibrinolytiques. Camugli, Editeur, Lyon, 1952.
- FRIK et coll. — Diathèses hémorragiques avec hypofibrinogénémie après mort du fœtus in utero. Amer. Journ. Obst. Gyn., 1955, Août, vol. 70, 2, 323.
- GARES R. — Afibrinogénémie et fibrinolyse en obstétrique et gynécologie. VII^e Congrès international de thérapeutique, 5-8 oct. 1961.
- GRASSET J., BRET A.J., BONNET et SENEZ J. — Hémorragie de la délivrance par incoagulabilité. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obs., 1954, 6, 45-50.
- GUILHEM P. et MONROZIES M. — Les hémorragies de la délivrance par afibrinogénémie. Maternité, 1956, 5, N° 6, 172-180.
- GUILHEM P. et PONTONNIER A. — Les hémorragies par afibrinémie en obstétrique.
- GUILHEM P., PONTONNIER A., MONROZIES M., BIERME R. et DUCOS J. Le traitement des hémorragies par incoagulabilité sanguine en obstétrique. Gynécologie et Obstétrique, 1957, vol. 56, p. 19.
- GRASSET J., BRET A.J., FICHRER et BAUMANN H. — Les incoagulabilités sanguines en obstétrique. La Presse Médicale, 1951, 59, N° 68, pp. 1415-1417.
- HENSEN et TAGNON. — Nouvelles études diagnostiques et thérapeutiques de la fibrinolyse et des hémorragies. Blood, 1958, 13, 9, 874.
- HODKINSON C.P., MARGULIS R.R. et LUZARDE J.H. — Etiologies and managements of hypofibrinogenemia in pregnancy. J.A.M.A., 1954, 154, 557.

JEUNISON R.F. et WALKER. — Foetal death in utero with hypo fibrinogenemia. The Lancet, sept. 1956, 22, p. 607-609.

KINCK F.R.C.S. et ROBERT A.H. — Hypofibrinogenemia in pregnancy and puerperum. A.J.O.G., 1956, 71, 4, p. 446-753.

KOLLER F. — La fibrinolyse physiologique. VII^e Congrès de thérapeutique, 5-8 Octobre 1961.

LARRIERU M.J. — Traitement des fibrinolyse aiguës. Semaine thérapeutique, 1963, mai, N° 5.

LE BOLLOC'H. — Hémorragie par défibrination en obstétrique. Thèse, Paris, 1955.

LEMAIRE A. — La fibrinolyse. Traduction clinique. Application thérapeutique. Marseille Médical, 1962, Tome 99, N° 6.

LEPAGE et EYQUEM. — Syndrome hémorragique mortel de post-postum. Revue d'hématologie, 1952, 7, 1, 72.

LEPAGE, LEMERRE et DUPAY. — Les hémorragies par afibrinogénémie acquise en obstétrique. Gynécologie et Obstétrique, 1955, 54, p. 180-201.

LEROUX M. — Les syndromes hémorragiques obstétricaux avec défaut de coagulation du sang par défibrination. Gynécologie et Obstétrique, 1956, Tome 55, 4, 357-381.

LEVY J., PARENT B., NICOLAS A. et MERGER R. — Fibrinolyse aiguë chez une accouchée. Guérison par l'inhibiteur de Kunitz. La Presse Médicale, 1961, N° 22, pp. 849-850.

MAHON, MESNIER et JAUBERT. — Réflexion à propos d'une observation typique d'hémorragie grave de la délivrance par afibrinogénémie. Revue Franç. Gyn. Obst., 1956, Vol. 51, pp. 318-325.

MALIGE. — La fibrinolyse sanguine ; les états fibrinolytiques. Thèse 1961, Paris.

MASURE et SCHOCKAERT. — Syndromes aigus consécutifs à une consommation accrue de fibrinogène en obstétrique. Première conférence internationale sur les thromboses et embolies. Benno schwabe, 1954, 123.

MEYER. — Fibrinolyse aiguë chez une accouchée, guérison par l'inhibitan de Kunitz. Presse Médicale, 1961, 849-850.

MAZZETTI et SOARDI. — Rôle des plaquettes dans la fibrinolyse. Hæmatologic Arch., 1959, 44, 3, 189.

NILSON, SJÖERDSMA et WALDENSTROM. — Antifibrinolytic activity and metabolism of ϵ Aminocaproic acid in man. Lancet, 1960 (1), p. 1322-1326.

PEKHAN et MIDDLEBROOK. — Rh isosensitization intra uterine fetal death and hypofibrinogenemia. A.J.O.G., 1953, 65, 3.

PIGEAUD H., REVOL L. et FAVRE-GILLY J. — Fibrinolyse pathologique mortelle au cours d'une grossesse arrêtée du fait d'une iso-immunisation anti-Rhésus.

PIGEAUD H., NEUMANN E. et FAVIER J.P. — Décollement prématuré du placenta, hémorragie par fibrinolyse.

POTTON M. — La fibrinolyse et les diathèses hémorragiques fibrinolytiques. Thèse, N° 103, Médecine, Lyon, 1951-1952.

PRITCHARD J.A. et RATNOFF O.D. — Studies of fibrinogen and other hemostatic factors in women with intra uterine death and de layed delivery. Surgery Gynecology and Obstetrics, 1955, october.

RATNOFF O., LANSTER C., SHOLL J. et SHILLING M. — Amer. Journ. Med., 1952, 13, 111.

RATNOFF O. et coll. — Hemorrhagic states during pregnancy. New Engl. Journ. Med., 1955, 253, 62-97.

RAVINA J.H. — Les hémorragies obstétricales par troubles de la coagulation. *La Presse Médicale*, 1962, 51, p.. 2443-2445.

REVOL L., FAVRE-GILLY J., GARNIER R. et ITHIER S. — Les fibrinolyse hémorragiques au terme des grossesses interrompues par immunisation anti-Rhésus. *Le Sang*, 1952, 23, 5, 432-439.

REVOL L., GARNIER R. et CATTIN. — Un cas de fibrinolyse traité avec succès par le fibrinogène. *Bull. Fédér. Soc. Gync. et Obst.*, 1954, 6, 5, 638.

ROBERT A.H. et KINCH. — Hypofibrinogenemia in pregnancy and the puerperum. *Am. Journ. Obst. Gyn.*, 1956, 71, 4, pp. 446-753.

SAMAMA M. et YVER J. — L'exploration biologique de la fibrinolyse. *Hémostases*, 1962, 2, 55-70.

SHNEIDER C.L. — Abruptio placentae after fetal death in utero. *Obstetrico Gynecology*, 1953, 1, 3, 321.

SOULIER J.P., ALLAGIL D. et LARRIEU M.J. — Modification in vivo des facteurs de coagulation dans les fibrinolyse ; valeur du déficit en pro-accélélerine pour le diagnostic des protéolyse frustes. *Sem. des Hôpit.*, Paris, 1956, 32, 359.

SOULIER J.P. — Indications et maniement des inhibiteurs d'enzymes fibrinolytiques. *La Presse Médicale*, 1964, N° 3, pp. 167-169.

SOULIER J.P. et coll. — Etude des divers inhibiteurs d'enzymes protéolytiques sur la coagulation et la fibrinolyse. *Revue d'Hématologie*, 1960, 15, 5-6, pp. 431-450.

STEWART TAYLOR E. — Expérience with fibrinogenoyerna. *Medical Times*, 1956, janvier.

VAIREL et THEBY. — Inhibiteur de trypsine de Kunitz. Inhibiteur de la fibrinolyse. *Ann. Biol. Clin.*, 1960, 18, 5-6, pp. 363-366.

WEINER A.C., REID D., ROBY C. et DIAMARD L.K. — Coagulation defects iwth intra uterine death from an insosensitization. Amer. Journ. Obst. and Gyn., 1950, 60, 1015-1022.

WEINER A.C., REID D. et ROBY C. — Maternal afibrinogenemia associated with longstanding intra uterine fetal death. Amer. Journ. Obst. Gyn., 1953, 66, 500.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	17
CHAPITRE PREMIER. — Physiopathologie de la fibrinolyse	19
A. - Physiologie de la fibrinolyse	19
B. - Technique de mise en évidence de la fibrinolyse	28
C. - Technique d'étude des conséquences de la protéolyse	33
D. - Pathologie de la fibrinolyse	36
CHAPITRE II. — Observations	45
CHAPITRE III. — Etude clinique analytique des 25 observations	83
A. - Antécédents transfusionnels	83
B. - Antécédents obstétricaux	85
C. - Etude analytique des grossesses précédentes	86
D. - La dernière grossesse	88
E. - L'accouchement	89
CHAPITRE IV. — Etude biologique analytique des 25 observations	93
CHAPITRE V. — Diagnostic, pronostic et traitement	101
A. - Diagnostic positif	101
B. - Diagnostic différentiel	103
C. - Pronostic	104
D. - Traitement	105
CONCLUSIONS	109
BIBLIOGRAPHIE	111
